3 1761 07550034 8

RM
275
P57
1905
c.1
BMED

AUS DER K. K. UNIVERSITÄTS-KINDER-KLINIK
IN WIEN.
(VORSTAND PROF. ESCHERICH.)

DIE
SERUMKRANKHEIT

VON

DR. C. FRH. VON PIRQUET UND DR. B. SCHICK.

1779

LEIPZIG UND WIEN.
FRANZ DEUTICKE.
1905.

Verlags-Nr. 1141.

5611

Library
School of Hygiene
University of Toronto

K. und k. Hofbuchdrucker Fr. Winiker & Schickardt, Brünn.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung 1

I. Teil.

Klinik der Serumkrankheit.

Allgemeines Krankheitsbild 8
Inkubationsstadium 16
Fieber 20
Exantheme 35
Drüsenschwellungen 44
Leukopenie 51
Gelenkerscheinungen 58
Ödem und Albuminurie 60
Verhalten der Schleimhäute 68
Allgemeinbefinden 69
Differentialdiagnose 71
Therapie und Prophylaxe 73

II. Teil.

Die Reinjektion.

Sofortige Reaktionsfähigkeit 76
Beschleunigte Reaktionsfähigkeit 85
Klinische Erscheinungen:
1. sofortige Lokalreaktion, spezifisches Ödem 92
2. sofortige Allgemeinreaktion 96
3. beschleunigte Reaktion 100
Diagnostische Bedeutung der sofortigen und beschleunigten Reaktionsfähigkeit 105

III. Teil.

Theorie der Serumkrankheit.

Präzipitinbildung. In vitro nachweisbare Antikörperreaktion 107
Klinische Erscheinungen der Serumkrankheit als Ausdruck der vitalen Antikörperreaktion 112
Erworbene Überempfindlichkeit 116
Das spezifische Ödem 120
Erworbene Immunität: Unterempfindlichkeit und Unempfindlichkeit . . 122
Bedeutung der Serumkrankheit für die allgemeine Pathologie 127

Literaturverzeichnis 136

Einleitung.

Die Einführung artfremden Blutes und artfremden Eiweißes auf einem anderen Wege als durch den Verdauungskanal ist keine Erfindung der Neuzeit.

Namentlich die Transfusion, unter welcher man bekanntlich die künstliche Überführung von Blut eines Individuums in das Gefäßsystem eines andern versteht, hat längere Zeit als therapeutische Methode Anwendung gefunden.

Die verschiedensten Erkrankungen wurden anfänglich mit dieser Methode behandelt. Es läßt sich mit Sicherheit feststellen, daß die erste direkte Lammbluttransfusion von Denis (zitiert nach Landois, Artikel Transfusion, Eulenburgs Realenzyklopädie 3. Auflage) am 15. Juni 1667 mit angeblich günstigem Erfolge vollzogen wurde.

Die Lammbluttransfusionen schienen jedoch keine glänzenden Resultate gegeben zu haben, denn Jungker sagt bereits 1691, „daß sie denjenigen Effekt nicht habe prästieren können, welchen man erhoffet", und Heister setzt hinzu (1763): „es haben leider wenig Patienten die gehoffte Hilfe erfahren und soviel Geschrey im Anfange gewesen, so wenig hört man heutzutage mehr davon."

Im Beginne des vorigen Jahrhunderts wurden die Versuche mit Lammbluttransfusion neuerlich aufgenommen und als vornehmliche Indikationen akute Anämie und Vergiftungen aufgestellt.

Diese intravenöse Einführung von Lammblut war, wie es sich bald zeigte, mit großen Gefahren verbunden. Hohe Fiebersteigerungen (bis 42,0) nach einer halben Stunde, Embolien, Blutungen, Hämoglobinurie etc. wurden häufig beobachtet und mahnten zur Vorsicht.

Die Ursachen dieser Gefahren sowie überhaupt die wissenschaftliche Grundlage der Lehre von der Transfusion wurden erst in den Jahren 1873 und 1875 von Landois und Ponfick klargestellt.

Die genannten Autoren wiesen nach, daß sich das Blut fernstehender Tierarten in der Blutbahn des Empfängers auflöse. Wie Naunyn und Francken zeigten, tritt bei Tieren Gerinnung in den Gefäßen ein, wenn man gelöstes Hämoglobin in den Kreislauf bringt. Zahlreiche weiße Blutkörperchen werden durch das gelöste Hämo-

globin zur Auflösung gebracht. Dadurch werden Fibringeneratoren frei, welche Faserstoffbildung hervorrufen. Bei ausgedehnten Gerinnungen kann es zu tödlichem Ausgange durch Asphyxie kommen.

Diese in unmittelbarem Anschlusse an die intravenöse Einführung artfremden Blutes auftretenden Erscheinungen haben wir absichtlich nur kurz besprochen, weil sie mit der Serumkrankheit als solcher nichts zu tun haben.

Viel interessanter für unsere Frage ist es, daß schon in den 70-er Jahren einigen Beobachtern Urticariaeruptionen mehrere Tage nach der Transfusion auffielen. So beschreibt Dallera (Considerazioni e casi clinici di trasfusione del sangue, Il Morgagni disp. 7. 1874), daß bei einem Mädchen mit „hysterischer Manie" 10 Tage nach der Transfusion über den ganzen Körper verbreitete Urticaria aufgetreten sei. Das Blut soll noch an diesem Tage die eingespritzten Tierblutkörperchen enthalten haben.

Neudörfer (Beiträge zur Bluttransfusion, Zeitschr. für Chirurgie, Bd. 6) spricht davon, daß nach Transfusion häufig Urticaria auftrete. Auch Landois führt Urticariaeruptionen als Folge von Transfusion an.

Angesichts der oben genannten schweren Schäden der Lammbluttransfusion wurde die Tierbluttransfusion fast völlig aufgegeben, und wir glauben nicht, daß die durch Dominici (Wr. med. Wochenschrift 1895) neuerlich ausgeführten Versuche Nachahmung finden werden.

Die nach der Lammbluttransfusion versuchte Milchtransfusion, die namentlich in England anfangs Anhänger fand, verschwand bald aus dem Arzneischatze. Am besten läßt sich das Urteil der damaligen Zeit durch die Worte von Montard, Martin und Richet (Injections intraveineuses de lait et de sucre Soc. de Biol. 26./7. 1879) wiedergeben, die sagen: „Therapeutisch ist die Milchinfusion unnütz, gefährlich und daher absolut zu verwerfen."

Auch die subkutane und intraperitoneale Einverleibung von Blut und Milch fand keine Anhänger.

Nachdem allmählich die Lammbluttransfusion einerseits durch die Kochsalzinfusion, andererseits durch die Transfusion defibrinierten Menschenblutes verdrängt worden war, hatte man keinen Grund, sich mit den Schäden der Einführung artfremden Blutes, bezw. Serums zu beschäftigen. Man vergaß die Schäden mit der Methode.

Dies änderte sich im Jahre 1894 mit der reichlichen Anwendung des Diphtherieantitoxins, das durch Immunisierung von Pferden mit Diphtherietoxin gewonnen wurde.

Dabei wurden einerseits weder Blutkörperchen noch Fibrinsubstanz injiziert, andererseits erfolgten die Injektionen nicht mehr

intravenös, sondern subkutan, und die Menge des injizierten artfremden Eiweißes war eine geringere. Damit hängt es zusammen, daß bei der Mehrzahl der Injizierten keine schädlichen Folgen auftraten.

Lublinski (Über eine Nachwirkung des Antitoxins bei Behandlung der Diphtherie, Deutsche med. Wochenschrift 45, 1894) war der erste, welcher einen Fall von Exanthem nach Heilseruminjektion veröffentlichte. Wie der Titel der Publikation sagt, führte Lublinski die Erscheinungen noch auf den Antitoxingehalt des Serums zurück.

Ein 8-jähriges Mädchen erhielt am 2. und 3. Krankheitstage dreimal je 10 cm^3 Behrings Diphtherieantitoxin. Am 5. Krankheitstage bildete sich um die Injektionsstelle ein roter Hof. 9 Tage nach der letzten Injektion entwickelten sich unter hohem Fieber multiple und schmerzhafte Gelenkschwellungen bei ausgedehntem makulösen Exanthem in Form des Erythema exsudativum multiforme. Das schwere Krankheitsbild dauerte durch 4 Tage. Mit dem Rückgange des Exanthems schwanden auch Schmerzen und Schwellungen der Gelenke.

Schon in der nächsten Nummer der deutschen med. Wochenschrift (Nr. 46, 1894) beschreibt Scholz 4 ähnliche Fälle bei 2 Kindern und einem Arzte, welcher nach prophylaktischer Injektion Urticaria bekam. Bei der Frau desselben stellten sich auch heftige Gelenkschmerzen ein.

Die nächsten Autoren sind Cnyrim[1]), Asch[2]), Rembold[3]) und Treymann.[4])

Nun kam in rascher Folge eine große Anzahl von Publikationen, die immer mehr erkennen ließen, daß die durch das Diphtherieserum bedingten Schädlichkeiten verhältnismäßig gering waren.

Man gewöhnte sich daran, dieselben mit in den Kauf zu nehmen. So finden wir in fast jeder Publikation über Diphtherieheilserum am Schlusse nur immer nebenbei von Exanthemen und anderen Schädigungen mehr oder weniger Erwähnung getan.

Bezüglich der Ursache dieser Krankheitssymptome tauchte wiederholt die Meinung auf, daß im Serum toxische Substanzen vorhanden seien. Heubner und Bókay sprachen schon damals die Vermutung aus, daß die Serumexantheme auf andere Eigenschaften des tierischen Blutserums als auf dessen Antitoxingehalt zurückzuführen seien. Experimentell hat dann Johannessen den Nachweis geliefert, daß das krankmachende Agens das Pferdeserum, bezw. art-

[1]) Deutsche med. Woch. Nr. 48, 1894.
[2]) Berl. klin. Woch. Nr. 51, 1894.
[3]) Deutsche med. Woch. 51/1894.
[4]) Ein Fall von akuter hämorrhagischer Nephritis nach Anwendung des Behringschen Diphtheriserums. Der letztere Fall hielt jedoch der Kritik nicht stand.

fremde Serum ist; denn, dieselben Erscheinungen wurden bei nicht diphtheriekranken Personen auch durch normales Pferdeserum erzeugt. Bei 22 Individuen kam es 8-mal zu Fieber, 12-mal zu Hautausschlägen.

Sévestre (Société med. des Hópitaux 31./1. 96) führt nur die Exantheme um den 8.—10. Tag auf das Serum zurück, und hält die Spätsymptome, insbesondere die morbillösen Exantheme mit höherem Fieber, als Ausdruck einer Streptokokkeninfektion.

Schon damals entgegnete ihm Netter in der Diskussion, daß auch diese Erscheinungen durch das Serum bedingt seien, da sie sich auch bei Anwendung von Serum bei Pneumonie und Tuberkulose finden.

Auf dem Standpunkte Sévestres scheint heute nur mehr Marfan (Société médicale des Hópitaux 24./3. 1905) zu stehen, während wir wie auch alle anderen Autoren der Ansicht Johannessens und Netters beipflichten.

Auch Monti, der anfangs auf dem Standpunkte Sévestres gestanden war, zog selbst (Arch. f. Kinderheilkunde 1903 p. 390) diese Ansicht zurück, da er dieselben Erscheinungen nach Injektion von einfachem, sterilem Pferdeserum beobachtete.

Fast alle Autoren waren einig in dem Ausspruche, daß die durch das Serum hervorgerufenen Schädlichkeiten im großen und ganzen gering seien. Daran konnte auch der Umstand nicht viel ändern, daß von Zeit zu Zeit schwere Krankheitsfälle, ja selbst Todesfälle mit Diphtherieserum in Zusammenhang gebracht wurden.

Gottstein (Therapeutische Monatsh. 5 1896) konnte außer dem Falle Langerhans 8 Todesfälle bei Diphtheriekranken, 4 bei nicht Diphtheriekranken sammeln. Seither sind nur mehr wenige Fälle dazugekommen.

Bei scharfer Kritik lassen sich alle diese Todesfälle anders erklären, und sie haben es nicht vermocht, den Siegeslauf des Heilserums zu hemmen.

Von allen Folgeerscheinungen nach Seruminjektion traten die Exantheme so sehr in den Vordergrund, daß man alle Symptome unter dem Namen Serumexanthem zusammenfaßte.

Die Kenntnis der Serumexantheme wurde wesentlich gefördert durch die Publikationen von Hartung (Die Serumexantheme bei Diphtherie, Jahrb. f. Kinderheilk. 1896), und Daut (Zur Statistik der Serumexantheme, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 44), welche die einzelnen Symptome namentlich in bezug auf ihre Häufigkeit berücksichtigten.

Hartung bringt zunächst eine genaue Übersicht über die bis dahin angelaufene Literatur und berechnet aus den Statistiken des kaiserl. Gesundheitsamtes — 4358 Fälle von Seruminjektion — und

aus Einzelstatistiken — 2661 Fälle — die durchschnittliche Häufigkeit der Exantheme auf 8·1%, bezw. 11·4%.

Er spricht die Ansicht aus, daß die Häufigkeit hauptsächlich von der Serie (also von individuellen Unterschieden bei den Pferden) bedingt sei, nicht von der Menge des injizierten Serums, noch auch von dem Gehalte an Antitoxin.

Auch die Inkubationszeit findet eine eingehende Besprechung und statistische Zusammenstellung; die Dauer derselben scheint wieder von der Serumsorte abhängig zu sein. Eine prinzipielle Erklärung der Inkubationszeit versucht Hartung nicht.

Er bringt auch eine Einteilung der Exantheme in verschiedene Gruppen; auch eine Reihe von anderen Symptomen erfährt eine ausführliche Besprechung.

Zu ähnlichen Resultaten kommt Daut, der 38 Fälle von Serumexanthemen bei 339 Fällen von injizierten Kindern beschreibt. Auch er beobachtete, daß nach gewissen Serumsorten Exantheme viel häufiger auftreten; er betont die allgemeine wissenschaftliche Bedeutung der Serumerscheinungen.

Beide Autoren weisen auf das merkwürdige Moment hin, daß diese Erscheinungen mit Vorliebe an bestimmten, sogenannten kritischen Tagen auftreten.

Mit Sicherheit ließ sich feststellen, daß die Serumerscheinungen desto intensiver werden, je größer die Serummenge ist. Dieses Moment wurde bei der Herstellung des Diphtherieserums berücksichtigt, indem man sich bestrebte, die Wertigkeit des Serums zu erhöhen.

Andererseits wurde, seitdem Bujwid auf die Toxicität frischen Pferdeserums aufmerksam gemacht hatte, nur mehr längere Zeit abgelagertes Heilserum zur Therapie verwendet.

Die Serumexantheme nahmen nunmehr wesentlich an Häufigkeit ab, damit aber erschöpfte sich das Interesse der Ärzte an dieser Erkrankung, bevor noch die Symptome ihre Erklärung gefunden hatten. Nur vereinzelt tauchten noch Publikationen über Serumexantheme auf, zumeist wegen der differentialdiagnostischen Bedeutung gegenüber anderen Exanthemen (Scarlatina, Morbilli).

Ritter v. Rittershain (Jahrb. f. Kinderh. Bd. 55) konnte im Jahre 1902 als ersten Schlußsatz seiner Arbeit anführen: „Die Serumexantheme sind nicht nur viel seltener (6·45% gegen 22% im J. 1897) sondern auch in jeder Beziehung harmloser geworden."

Derselbe berichtet über 1224 Fälle von mit Serum injizierten Diphtheriekranken, bestätigt die Befunde Hartungs und Dauts zum großen Teil und betont besonders die Schwierigkeit der Differentialdiagnose zwischen scarlatiniformem Serumexanthem und Scharlach.

Erst in den letzten Jahren wird den Serumerscheinungen wieder mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Diese ist bedingt durch die Ausdehnung der Serumtherapie auf andere Erkrankungen (Sepsis, Gelenkrheumatismus, Dysenterie, Scharlach), wobei meistens größere Serummengen zur Verwendung gelangen.

Andererseits ermöglicht es uns die biologische Forschung, das Schicksal des eingeführten Serums zu verfolgen, sowie zum Teil die im betroffenen Organismus vor sich gehenden Veränderungen zu studieren.

F. Hamburger und Moro haben nachgewiesen (Wiener klin. Wochenschr. 1903, Nr. 15), daß auch der Mensch auf Einführung artfremden Serums mit Bildung von Präzipitinen antwortet.

F. Hamburger hat in einer weiteren Arbeit (Arteigenheit und Assimilation, Wien Deuticke 1903) den durchgreifenden Unterschied zwischen parenteraler und enteraler Einverleibung artfremden Eiweißes studiert, und verständlich gemacht, warum das artfremde Eiweiß auf dem gewöhnlichen enteralen Wege zur Assimilation gelangt, während es auf dem phylogenetisch fremden Wege der parenteralen Einführung zu krankhaften Reaktionen und zu Antikörperbildung führt.

Von Dungern (Die Antikörper, Jena, Verlag Fischer 1903), Arthus (Comptes rendus de la Soc. de biol. 20./6. 1903), Kraus und Levaditi (Comptes rendus de l'académie des sciences 5, IV, 4 1903) und wir konnten das Tierexperiment heranziehen, um einen Einblick in die Vorgänge im Organismus nach Seruminjektion zu gewinnen.

Bezüglich der Erscheinungen beim Menschen gab uns die Diphtherie- und Scharlachstation des St. Annenkinderspitals reichlich Material zur Beobachtung der Serumkrankheit.

Die Mannigfaltigkeit der Symptome, die dabei doch ihre Zusammengehörigkeit zu einer Krankheit nicht verkennen ließ, verdiente neuerlich Interesse, um so mehr, als die Erkrankung auch Befunde zu verzeichnen hat, die für die allgemeine Pathologie wertvoll sind.

Denn, abgesehen von der Möglichkeit, das Schicksal der eingeführten pathogenen Substanz und die Reaktion des Organismus auf dieselbe verfolgen zu können, besteht bei dieser Erkrankung noch der weitere Vorteil, daß wir in der Lage sind, die Menge des krankmachenden Agens willkürlich abzustufen.

Den Ausdruck „Serumexanthem" haben wir verlassen (Zur Theorie der Inkubationszeit, Wiener klinische Wochenschrift 1903 Nr. 45), weil wir der Ansicht sind, daß dieser Name leicht Veranlassung geben könnte, das Exanthem für das wesentliche Symptom der Erkrankung zu halten; wir haben dafür den Namen „Serumkrankheit" vorgeschlagen, für dessen Berechtigung wir den Beweis bringen werden.

Francioni hat diesen Namen in seiner letzten Publikation (La Malattia da Siero, Archivio di Biologia normale e patologia, Bd. 58 Sept. Okt. 1904) bereits akzeptiert.

Unserm verehrten Chef, Herrn Professor Escherich, sowie Herrn Dozenten Moser sind wir für das rege Interesse an dem Fortschritte unserer Arbeit zu lebhaftem Danke verpflichtet. Ebenso danken wir den Herren Dr. J. Hertzka, E. Lazar, E. Fromm und v. Reuss für ihre Mithilfe bei einzelnen Untersuchungen.

Wien, im Juni 1905.

I. Teil.

Klinik der Serumkrankheit.

Allgemeines Krankheitsbild.

Durch die Injektion von Serum wird je nach der Menge desselben eine kleinere oder größere Geschwulst erzeugt, deren Resorption schon wegen der dickflüssigen Beschaffenheit des Serums längere Zeit in Anspruch nimmt, als die einer gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung. Doch sind selbst Mengen von 200 cm^3 nach 24 bis 48 Stunden völlig resorbiert. Außer lokaler Empfindlichkeit bemerkt man in der Regel keinerlei Veränderungen. In den nächsten Tagen ist die Injektionsstelle vollkommen reaktionslos, das Allgemeinbefinden ungestört; nichts deutet an, daß im Körper eine fremde Substanz vorhanden ist, die zu Krankheitserscheinungen führen wird. Diese beginnen meistens plötzlich zwischen dem 8. und 12. Tage nach der Injektion.

Nur manchmal sieht man prodromale Erscheinungen, welche dem vollen Ausbruche der Krankheit um einige Tage voraus gehen. Die Haut zeigt sich auf geringe Reize empfindlich, bietet undeutliche Rötungen, besonders die Injektionsstelle und deren Umgebung ist gerötet und juckt. Das konstanteste der prodromalen Symptome ist eine leichte Schwellung der regionären Lymphdrüsen.

Nun entwickeln sich, als Beginn der eigentlichen Krankheit, meist zuerst an der Injektionsstelle und deren Umgebung Effloreszenzen, die fast immer der Urticariagruppe angehören. Der Ausschlag erscheint nun rasch auch am übrigen Körper, meistens gleichzeitig an symmetrischen Stellen. Die aufschießenden Quaddeln sind teils blaß, teils von lebhaft rotem Hofe umgeben: letzteres besonders dann, wenn die Patienten viel kratzen.

Stehen die Effloreszenzen dichter, dann können sie stellenweise konfluieren, die ganze Umgebung erscheint ödematös infiltriert. Im Gesichte führt dies manchmal zu beträchtlicher Entstellung. Der intensive Juckreiz bringt es mit sich, daß die Patienten unruhig, mißlaunig werden.

Alle Effloreszenzen sind flüchtiger Natur, die einzelne Quaddel dauert nur Stunden, die ganze Urticariaeruption selten länger als 2 bis 3 Tage. Eine Gesetzmäßigkeit in der weiteren Entwicklung des Exanthems, wie bei Blattern oder Masern, läßt sich hiebei nicht konstatieren.

Unterdessen ist als Zeichen der Teilnahme des übrigen Organismus die Körpertemperatur auf mehr weniger hohe Werte gestiegen. Das Sensorium ist jedoch frei, der Puls entsprechend dem Fieber frequent, aber sonst von guter Beschaffenheit.

Neben dem geschilderten Verlaufe, welcher den Ausdruck „Serumexanthem" als Bezeichnung des Symptomenkomplexes erklärlich macht, ergibt sich aber noch eine Reihe anderer Symptome.

Wir haben schon erwähnt, daß die Lymphdrüsen, in deren Versorgungsgebiet die Injektionsstelle liegt, von der Inkubationszeit an sich allmählich vergrößern. Diese Schwellung nimmt mit Einsetzen von Fieber und Exanthemen rasch an Intensität zu und kann im weiteren Verlaufe auch andere Drüsengebiete ergreifen. Die Schwellung ist mit spontaner und Druckschmerzhaftigkeit verbunden. Sie geht zurück, wenn die Serumerscheinungen ihren Höhepunkt überschritten haben. Die Abnahme der Drüsen bietet daher ein prognostisch wertvolles Symptom für die Beendigung der Serumkrankheit.

Besondere Aufmerksamkeit verdient das Verhalten der Nierenfunktion und das Auftreten von Ödemen. Letztere sind eine fast regelmäßige Erscheinung. Sie sind nicht nur sichtbar, sondern auch durch Körpergewichtsbestimmungen, welche v. Pirquet für die Nephritis angegeben hat, objektiv festzustellen. Mit dem Einsetzen der Krankheit erhebt sich die Kurve des Körpergewichtes trotz des Fiebers und der herabgesetzten Nahrungsaufnahme. Das Maximum der Kurve fällt gewöhnlich mit dem Maximum der Krankheitssymptome zusammen. Die Ödeme sind, wenn sie eine gewisse Intensität erreicht haben, auch dem Auge und dem palpierenden Finger nachweisbar. In ihrer Lokalisation entsprechen sie beiläufig nephritischen Ödemen.

Trotzdem fehlen in der Regel selbst bei starken Ödemen Harnveränderungen, die auf eine Nierenerkrankung hinweisen würden. Nur in der Minderzahl der Fälle kommt es einige Tage nach dem Einsetzen der Ödeme zur Eiweißausscheidung im Harne. Die Eiweißmenge bleibt jedoch stets gering; sie betrug niemals mehr als $^1/_4$ pro Mille. Das Sediment ist spärlich. Am häufigsten findet man einzelne hyaline Zylinder und wenige rote Blutkörperchen. Die Harnmenge ist zur Zeit des Gewichtsanstieges herabgesetzt, doch niemals bis zur Anurie.

Gegenüber der Konstanz der bisher genannten Symptome treten alle anderen an Häufigkeit zurück. Nur der Gelenkschmerzen sei hier

gedacht, welche durch die Beeinträchtigung des subjektiven Befindens von Anfang an als eines der auffälligsten Symptome Beachtung fanden.

Die Varietäten der Exantheme, die seltenen Schleimhauterscheinungen und die Veränderungen des Blutbefundes werden wir im speziellen Teile besprechen.

Das Allgemeinbefinden ist gewöhnlich bei kurzer Krankheit wenig gestört und steht sogar im Gegensatze zu dem oft hohen Fieber. Es gibt aber, nach Injektion großer Serummengen, Fälle, wo die Krankheit sich durch 4—5 Wochen hinzieht; dann führt sie manchmal zu Zuständen schwerer Prostration und starker Abmagerung. Mit dem Ende der Erkrankung setzt jedoch wieder vollkommene Rekonvaleszenz ein und mit rascher Gewichtszunahme verliert sich jede Spur der überstandenen Gesundheitsstörung.

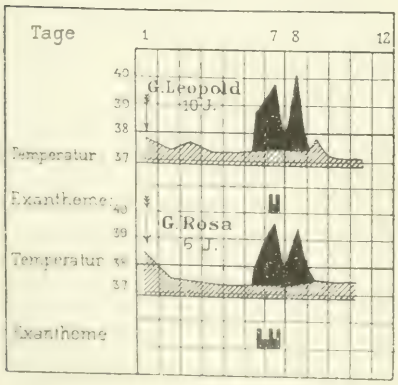
Nachkrankheiten bleiben nie zurück und keines der Einzelsymptome kann zu einer dauernden Schädigung führen.

Einen letalen Ausgang, als dessen Ursache das Serum angenommen werden könnte, haben wir niemals gesehen. Es käme höchstens der Gedanke zur Erwägung, ob nicht einmal bei schweren Krankheitszuständen, zu deren Behebung das Serum verabreicht wird, durch die hinzutretende Serumkrankheit der letzte Rest an Widerstandskraft aufgebraucht werden könnte.

Das allgemeine Bild der Serumkrankheit bietet für die Beschreibung große Schwierigkeiten, sowohl durch die wechselnden Formen der Symptome als durch die Abhängigkeit der Intensität der Krankheitserscheinungen von der individuellen Disposition einerseits, andererseits von der Art und Menge des injizierten Serums.

Die Fälle von Serumkrankheit, die praktisch am wichtigsten sind, weil sie am häufigsten vorkommen, sind Krankheitsbilder von rudimentärem Charakter, bei denen nur ein oder das andere Symptom ausgeprägt ist, am häufigsten Fieber und Exanthem.

Kurve I.



Folgende zwei Fälle geben gleichzeitig dafür ein Beispiel, daß dieselbe Serumsorte und Menge bei gleicher familiärer Disposition — bei Geschwistern — ähnliche Krankheitsbilder zur Folge hat.

G. Leopold, 10 Jahre, aufgenommen am 9./12. 1902, wegen Rachendiphtherie.

Am 9./12. 1000 Antitoxin-Ein-

heiten (8 cm^3) Diphtherieserum. Schon am 13. 12. ist der Rachen von Diphtheriemembranen gereinigt; in den ersten 5 Tagen ist das Kind fieberfrei.

Am 6. Tage Temperaturanstieg auf 38·7, Schmerzen in den Schultergelenken; Aspirin 0·5 *g* ohne Einfluß; am 7. Tage unter neuerlichem Temperaturanstieg Urticaria in der Umgebung der Injektionsstelle; die Schmerzen in dem Schultergelenk haben nachgelassen.

8. Tag: Nach einer Morgenremission auf 37,0° rascher Temperaturanstieg auf 40°; danach keine weiteren Symptome.

Auf der Kurve ist das durch die Serumkrankheit gesetzte Fieber als schwarze Fläche markiert.

G. Rosa, 6 Jahre.

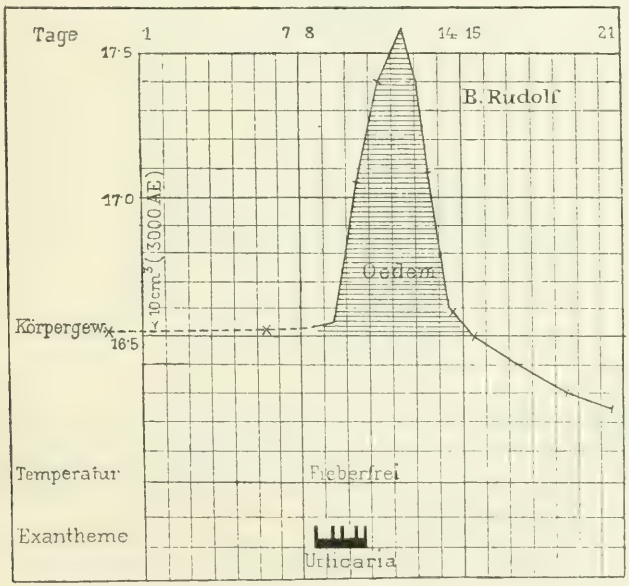
Schwester des vorigen, ebenfalls mit Rachendiphtherie aufgenommen, mit 1000 AE injiziert. Die diphtheritischen Beläge verschwinden innerhalb 3 Tagen.

Am 6. Tage nach der Injektion Temperaturanstieg auf 38,5, am 7. Tage weiterer Anstieg auf 39,7 unter gleichzeitiger Eruption von Urticaria, und zwar nicht bloß, wie beim Bruder, in der Umgebung der Injektionsstelle, sondern auch am Körper zerstreut.

Am 8. Tage nach vorübergehendem Abfalle nochmals Temperaturanstieg, danach definitiver Abfall wie beim Bruder.

Exanthem mit starker Ödembildung bei fehlendem Fieber zeigt Rudolf B.

Kurve II.



Rudolf B. 5 J. 1904./III. 8. Diphtherie.

17./2. 3000 AE = 10 cm^3 Pferdeserum.

In Axilla keine tastbaren Drüsen, in inguine linsengroße.

9. Tag. 37,3—37,2. Seit heute nachts Ausbruch einer frischroten großhöfigen, allgemeinen Urticaria. Starker Juckreiz, sonst munter.

Drüsen: In Axilla linsen-, in inguine erbsengroße Drüsen.

10. Tag. Fortwährend Nachschübe von Urticaria, mehr flächenhaft als gestern mit schmalen roten Höfen. Lippen geschwollen, Ödem des Praeputiums.

In jeder Axilla ein mandelförmiges Paket von Drüsen, in inguine Erbsen.

11. Tag. Gestern nachmittags und abends starke Urticarianachschübe. Ödeme auch durch Fingerdruck nachweisbar. Patient hat seit der ersten Wägung um fast 1 *kg* zugenommen, seit gestern um 350 *g*.

12. Tag. Haut blaß. Ödeme noch in Zunahme.

13. Tag. Ödeme nehmen wieder ab.

14. Tag. Rasche Ausscheidung der Ödeme. Urin reichlich. Haut blaß, ohne nachweisliche Ödeme.

Bei Stephan Th. dauern die Serumerscheinungen, welche in morbillösen Exanthemen, Fieber, Milzschwellung bestehen, durch 8 Tage:

Aufnahme wegen diphtheritischen Krupps am 26./12. 1902, Injektion von 1500 AE (8 cm^3) Diphtherieserum.

Am 8. Tage nach der Injektion beginnen leichte Fiebersteigerungen ohne Begleitung von Exanthem, am 12. Tage erscheinen unter höherem Fieber morbillöse Effloreszenzen, am ganzen Körper zerstreut. Das Fieber erhebt sich auf 39,5. Milz deutlich vergrößert, 2 Querfinger vor dem Rippenbogen tastbar.

Am 13. und 14. Tage post injectionem weitere morbillöse Eruptionen, mit Fieber über 39,0; erst am 17. Tage Entfieberung.

Zum Studium der Serumkrankheit werden wir aber die gewöhnlich vorkommenden, rudimentären Formen nicht so gut verwenden können, als Krankheitsfälle mit stark ausgeprägten, voll entwickelten Symptomen.

Daraus, daß wir im folgenden hauptsächlich schwere Fälle als Paradigmata bringen, darf man sich nicht die Meinung bilden, daß diese schweren Fälle die Regel darstellen. Wir haben intensive Bilder aus einer großen Anzahl leichterer Erkrankungen ausgewählt, um bestimmte Symptome in möglichst charakteristischer Form zur Darstellung zu bringen.

Zwischen leichten und schweren Formen gibt es alle Übergänge. Die folgende Tafel gibt eine Zusammenstellung der hauptsächlichsten Symptome in ihrer Gruppierung und wechselnden Intensität.

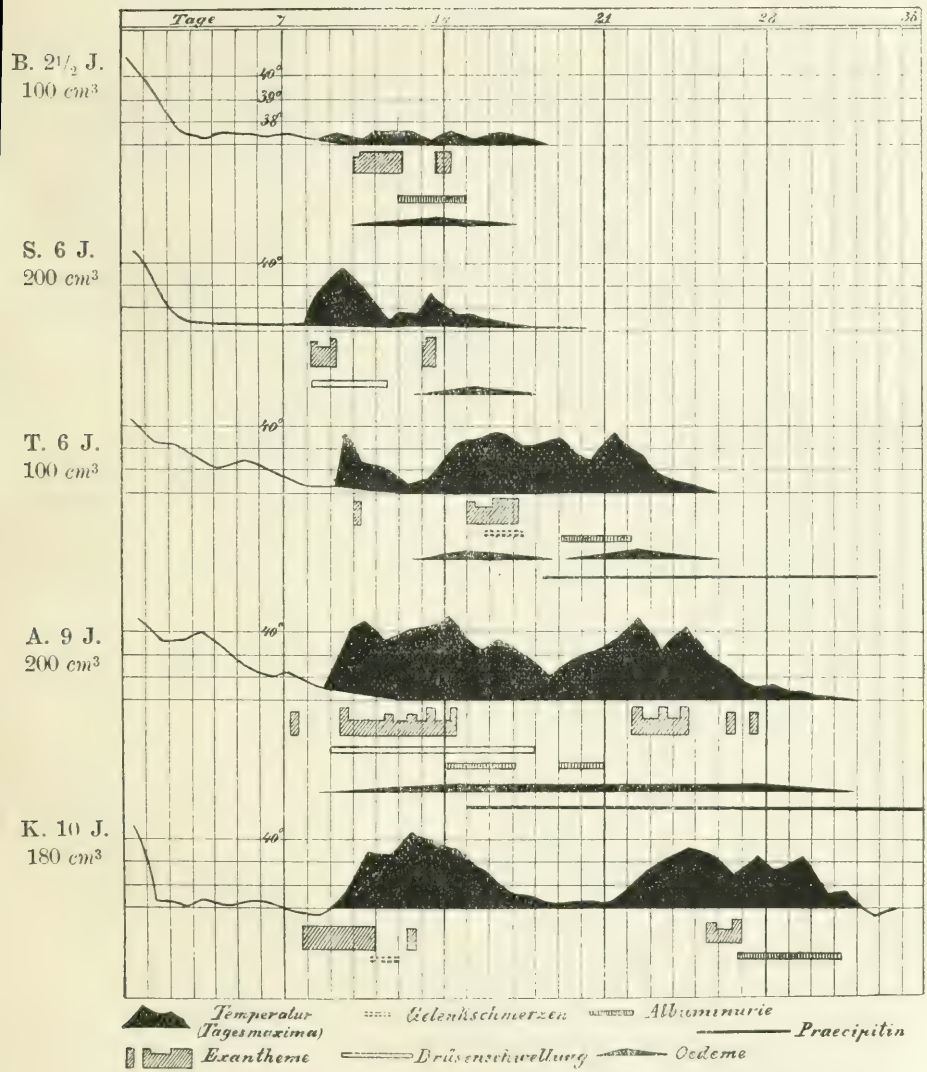
Erklärung zu Kurve III.

Fünf Fälle von Serumkrankheit nach Injektion von 100—200 cm^3 Pferdeserum sind in der Weise dargestellt, daß der Injektionstag als erster Tag der Kurve gezeichnet ist.

Die schwarze Fläche stellt die Temperatursteigerung dar, soweit sie der Serumkrankheit angehört: die Temperatur der Grundkrankheit ist als Linie ausgeführt.

Wir sehen ein fast gleichzeitiges Einsetzen des Fiebers nach einer Inkubationszeit von 8—9 Tagen, dann aber vollkommen verschiedenes Verhalten. Die Dauer des Fiebers schwankt zwischen

Kurve III.



1 Woche (Fall 2) und 3 Wochen (Fall 5), die Intensität zwischen 37·5 (Fall 1) und 40·2 (Fall 5). In ähnlicher Weise sehen wir auch eine verschiedene Verteilung der Exantheme, der Ödeme, Gelenkschmerzen, Drüsenschwellungen und der Albuminurie.

Ein ziemlich erschöpfendes Bild aller Symptome gibt uns folgender Fall:

Karl L., 4-jährig, aufgenommen 9. 11. 1903.

11. 11. 80 cm^3 Scharlachserum in die Haut des Unterbauches rechts. Inguinaldrüsen übererbsengroß.

12. 11. 2. Tag. Injektionsstelle leicht ödematös und empfindlich.

3. Tag. Empfindlichkeit geschwunden. Injektionsstelle und Umgebung zart gelbgrünlich verfärbt.

5. Tag. Drüsen wie oben. Verfärbung der Bauchhaut undeutlich.

6. Tag. Inguinaldrüsen vergrößert: rechts zwei Bohnen, links eine Bohne.

9. Tag. Inguinaldrüsen vorspringend: rechts eine Mandel und kleinere, links Bohne und kleinere. Im Bereiche der Oberschenkel- und Bauchhaut diffuse Rötung.

10. Tag. Zarte Rötung fast am ganzen Körper, besonders an den (nach Scharlach) schuppenden Stellen. Wangen wie geschminkt. Auf den ersten Blick sieht das Exanthem scharlachähnlich aus. Bei näherer Betrachtung finden sich aber Gruppen von hirsekorn- bis erbsengroßen Quaddeln an verschiedenen Körperstellen. Im Harne deutlich Serumalbumin. Die Farbe des Harnes hellgelb, fast klar. Im spärlichen Sedimente vereinzelte hyaline Zylinder.

11. Tag. Vielfach am Körper zerstreut starkinfiltrierte Quaddeln mit großen roten Höfen, welche Oberschenkel und Rücken fast ganz einnehmen. Stirne und obere Augenlider ödematös. Gewichtszunahme, starker Juckreiz, Kratzeffekte. In Inguine jederseits eine vorspringende überbohnengroße Drüse und kleinere Drüsen.

12. Tag. Auf der stark schuppenden Haut fortwährend Nachschübe von Urticaria. Viele Kratzeffekte. Im Urin mehr Eiweiß, aber noch unter $^1/_4$ pro Mille. Hyaline Zylinder.

13. Tag. Kein Exanthem, Lider leicht gedunsen.

14. Tag. 39,1—38,5. Geringer Nachschub von Urticariaflecken an der Dorsalseite der Vorderarme.

15. Tag. Gestern nachmittags frisches kleinfleckiges, leicht erhabenes Exanthem an den Extremitäten. Abends einmaliges Erbrechen, nachts ruhig. Haut verdickt, vielfach schuppend und pigmentiert. Gesicht gedunsen. Schmerzen in den Fingergelenken. In Inguine jederseits eine bohnengroße und kleinere Drüsen.

16. Tag. 38,2—38,1. Lockerer Husten. Auf den Oberschenkeln undeutliches fleckiges Erythem.

18. Tag. Heute früh Erbrechen. An der Streckseite der Beine bräunlichrotes fleckiges Erythem. Die Inguinaldrüsen sind wieder größer als am 16. Tage.

19. Tag. 38,9—38,2. Erythem wie gestern. Scrotum stark ödematös. Husten geringer. Urin spärlich, aber eiweißfrei. Appetitlosigkeit.

20. Tag. 39,7—37,9. Nachmittags hinfällig, viel Husten. Haut schuppend, an der Bauchhaut und an der Innenseite der Extremitäten reichlich, spärlich am übrigen Körper verteilte, vielfach konfluierende braunrote, leicht erhabene, stark pigmentierte Flecke von 1 bis 2 *mm* Durchmesser. Inguinaldrüsen rechts 2 Bohnen, links Überbohnen.

21. Tag. Blasse Reste des Exanthems an den Extremitäten.

22. Tag. 39,1. Kein Exanthem.

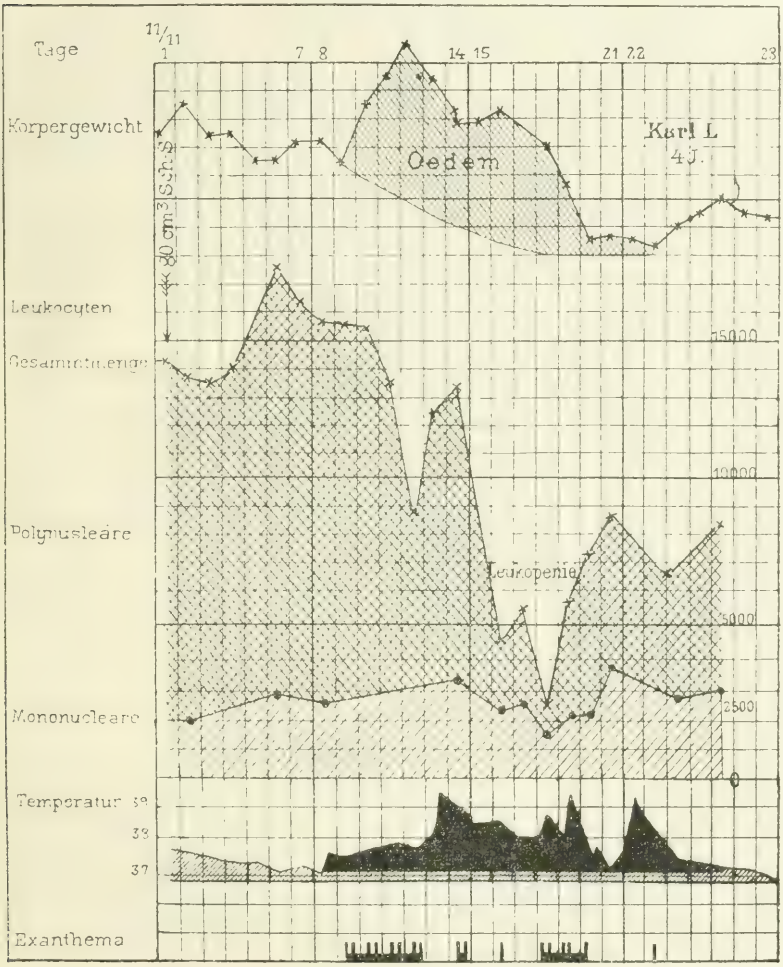
23. Tag. 39,0—37,4. An den Oberschenkeln mittelfleckiges undeutliches Erythem. Inguinaldrüsen: r. Mandel, l. Überbohne.

24. Tag. Keine frischen Serumerscheinungen. Blasse Reste des Exanthems an den Extremitäten. Scrotalödem noch vorhanden.

26. Tag. 39,0—37,4. Undeutliches mittelfleckiges Exanthem an den Oberschenkeln. Inguinaldrüsen wie am 23. Tage.

27. Tag. 38,3—37,3. Kein Exanthem.

Kurve IV.



28. Tag. Fieberfrei. Wohlbefinden.

32. Tag. Inguinaldrüsen unterbohnengroß. Rasche Erholung.

37. Tag. Inguinaldrüsen vollkommen abgeschwollen: überlinsengroß.

Erklärung zur Kurve von Karl L.

Die Haupterscheinungen der Serumkrankheit, Fieber und Exantheme, sind hier tabellarisch in Zusammenhang gebracht mit fortlaufenden Messungen des Körpergewichtes und der Leukocytenzahl.

Zu oberst sehen wir den Verlauf des Körpergewichtes.

In den ersten 9 Tagen bleibt dasselbe nahezu auf gleicher Höhe. Mit dem Einsetzen von Serumerscheinungen steigt es im Verlaufe von 4 Tagen um fast 1 *kg*, welche Erhöhung sich klinisch durch ein Gedunsensein der äußeren Decke kundgibt.

In dieser Zeit sollte, entsprechend den hohen Temperaturen und dem durch die ganze Erkrankung bedingten Eiweißzerfall, an und für sich eine Abnahme erfolgen, welche wir approximativ durch die bogenförmige Grundlinie markieren. Die Differenz zwischen dieser und dem durch die Wage ermittelten tatsächlichen Gewicht ist als Ödem aufgefaßt und schraffiert dargestellt.

Mit dem Rückgange der Serumerscheinungen erfolgt eine allmähliche Ausscheidung der Ödeme; 23 Tage nach der Injektion beginnt die Rekonvaleszenz, kenntlich an der neuerlichen, nunmehr reellen Körpergewichtszunahme.

Daran schließt sich die Kurve der Leukocyten, zu deren Zählung täglich morgens um dieselbe Zeit bei nüchternem Magen die Blutentnahme erfolgte. Das Charakteristische der Kurve liegt in dem beträchtlichen Leukocytenabfall zur Zeit der vollen Serumreaktion: der erste Abfall erfolgt zur Zeit der Eruption, ein weiterer und intensiverer mit dem Maximum der Serumerscheinungen. Von dem Tiefpunkte mit 2530 Leukocyten tritt eine allmähliche Zunahme der Leukocyten zur Normalzahl ein.

Die Temperaturkurve ist in der Weise gegeben, daß die höchsten Tagestemperaturen (täglich wurden 5—7 Messungen gemacht) vereinigt sind. Jene Temperaturerhöhungen, welche auf das Serum zu beziehen sind, wurden als schwarze Fläche aufgetragen.

Darunter sind als Zacken die Eruptionen der Haut markiert. Durch eine Grundlinie sind jene verbunden, welche voneinander in der Zeit ihres Auftretens nicht scharf getrennt werden konnten.

Die Harnmenge zeigt uns, daß während der ganzen Krankheit verhältnismäßig wenig Harn ausgeschieden wurde: die Tagesmenge beträgt vor und nach der Erkrankung 500—700, während derselben 200—300 cm^3.

Das Inkubationsstadium.

Die Serumkrankheit teilt mit einer Reihe anderer Erkrankungen die Eigentümlichkeit, daß sich die Krankheitserscheinungen in der Regel nicht unmittelbar an die subkutane oder intravenöse Einverleibung des Serums anschließen, daß also zwischen der Setzung der Krankheitsursache und dem Ausbruche der klinischen Symptome ein Inkubationsstadium eingeschaltet ist.

Wir sehen hiebei ab von leichter Schwellung, Schmerzhaftigkeit und Rötung der Injektionsstelle und deren nächster Umgebung, welche als Folgeerscheinungen des durch die Injektion verursachten Traumas anzusehen sind.

Das Inkubationsstadium ist nicht auf eine langsame Resorption des artfremden Serums zurückzuführen. Dieses übt seine antitoxische Wirkung (Diphtherie, Scharlach) schon nach einigen Stunden aus.

Bei Injektion von Scharlachserum Moser läßt sich die Resorption des Pferdeserums leicht verfolgen, da das Scharlachserum Scharlachstreptokokken hoch agglutiniert. Aus dem Auftreten der Agglutinine im Blute des Injizierten ist Beginn und Maximum der Resorption festzustellen. (Kurve V, p. 18).

Bei dem 18-monatl. Kinde Josef R. wurden wegen schweren Scharlachs bei einer Temperatur von 39·9 180 cm^3 Mosersches Serum injiziert, und hierauf alle 2—3 Stunden aus dem Ohrläppchen Blut abgenommen. Das daraus gewonnene kindliche Serum wurde in Verdünnungen von 1 : 4 bis 1 : 4000 mit Scharlachstreptokokken zu mikroskopischen Agglutinationsprüfung verwendet.

Während vor der Injektion keine Agglutination nachweisbar war, ist schon 2 Stunden nach derselben vollständige Agglutination bis 1 : 16, unvollständige bis 1 : 64 vorhanden. Nunmehr steigt der Gehalt des kindlichen Serums an Agglutinin rasch an und erreicht nach 26 Stunden volle Agglutination von 1 : 1000; von dieser Höhe sinkt er dann allmählig ab.

Parallel der Resorption sehen wir die kritische Entfieberung eintreten; der Temperaturverlauf ist umgekehrt aufgetragen Abfall als Aufstieg um die zeitliche Coincidenz der Serumwirkung mit der Resorption zur Darstellung zu bringen.

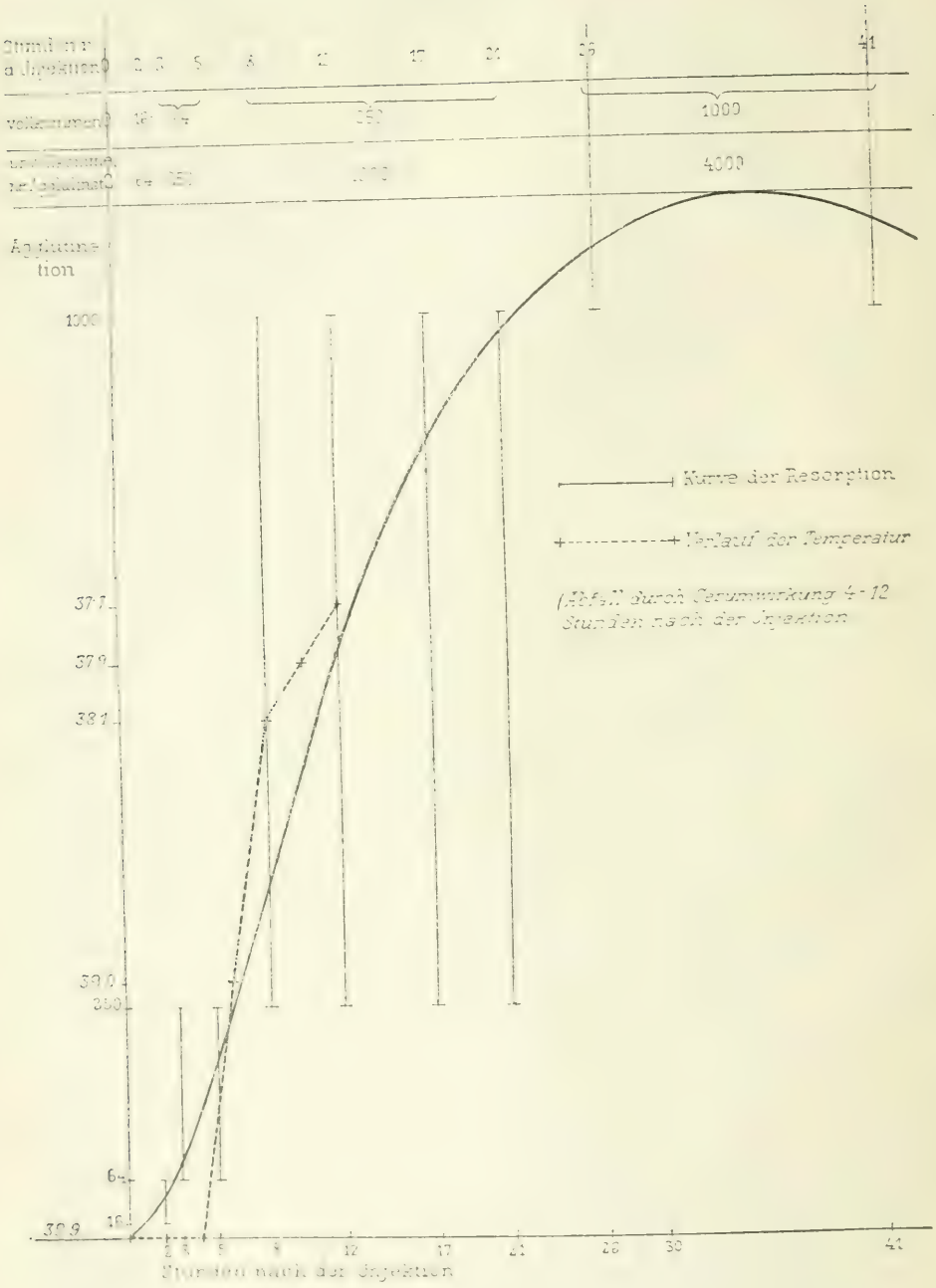
Erscheinungen der Serumkrankheit (Urticaria und geringes Fieber) in diesem Falle traten erst am 6. Tage nach der Injektion auf, während die antitoxische Wirkung nach 12, die Resorption nach 26 Stunden ihr Maximum erreicht hatte.

Schon Hartung war es aufgefallen, daß in mehr als der Hälfte seiner Fälle die Serumerscheinungen erst nach dem 10. Tage post injectionem aufgetreten waren. Seiner Aufmerksamkeit war es weiter nicht entgangen, daß die Serumkrankheit mit Vorliebe an gewissen Tagen, die er als kritische Tage bezeichnet, einsetzt. Daut konnte diese Beobachtung bestätigen. Beide Autoren hätten eine noch größere Einheitlichkeit und Gesetzmäßigkeit der Dauer des Inkubationsstadiums gefunden, wenn sie die Tatsache gekannt hätten, daß sich Individuen, die das erstemal Serum erhalten, wesentlich in bezug auf die Dauer des Inkubationsstadiums von jenen Individuen unterscheiden, welche bereits zum zweiten oder wiederholten Male injiziert werden: Die Inkubationszeit ist nach Reinjektion stets kürzer als nach 1. Injektion.

Ein weiteres Moment, das die stark schwankenden Angaben der Autoren erklärt, liegt in folgendem: Die ersten Krankheitssymptome, die als Beginn der Erkrankung angenommen werden, sind bald lokale, bald allgemeine. Je nachdem, was man als Krankheitsbeginn ansieht, schwankt die Dauer der Inkubationszeit um 1—2 Tage; wir ziehen es vor, als Ende der Inkubationszeit zum Zwecke statistischer Darstellung die allgemeine Reaktion des Organismus anzunehmen.

In der folgenden Übersicht sind die Tage nach der Injektion vermerkt, an welchen der Beginn der Serumerscheinungen erfolgte.

Kurve V.


Kurve der Resorption
Verlauf der Temperatur
(Abfall durch Serumwirkung 4–12 Stunden nach der Injektion
1000
4000
37.1
37.9
38.1
39.0
38.9
Stunden nach der Injektion

Der obere Abschnitt bezieht sich auf den Beginn derselben bei 90 erstinjizierten, der untere auf den Eintritt bei 45 reinjizierten Fällen.

Die erste Rubrik enthält jedesmal die Gesamtzahl der Fälle, die zweite als „fraglich“ jene Fälle darunter, bei denen nicht sicher festgestellt werden konnte, ob sie früher einmal Serum bekommen hatten; die dritte Rubrik als „lokal“ den Eintritt von lediglich lokalen Erscheinungen (Exantheme, Ödeme an der Injektionsstelle).

Tage	1. u. 2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.
Eintrittstag bei Erstinjizierten:																
Fälle	2	—	3	—	7	7	**16**	**16**	9	6	8	5	3	3	1	1
fraglich	1	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
lokal	—	—	—	—	4	3	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eintrittstag bei Reinjizierten:																
Fälle	**27**	—	1	3	**11**	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
fraglich	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
lokal	6	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	-	—	—	—

Aus den von 90 Fällen von Erstinjektion gewonnenen Zahlen kann man als Inkubationszeit im Mittel 8 bis 12 Tage bezeichnen. Alle bisherigen und nächstfolgenden Angaben beziehen sich auf Verhältnisse bei Erstinjektion, die Reinjektion wird später in einem eigenen Kapitel behandelt werden.

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß Krankheitseintritt vor dem 6. Tage bei Erstinjizierten nur selten vorkommt. Einen derartigen Fall bringen wir auf p. 95 (Gustav P.).

Abhängig erscheint die Dauer der Inkubationszeit vor allem von der individuellen Disposition des Injizierten. Sie ist unabhängig von der Menge des verwendeten Serums. Die Schwankungen der Inkubationszeit, die durch die Qualität des eingeführten Serums bedingt sind, erweisen sich bei Anwendung von Pferdeserum als verhältnismäßig gering: Wir haben nicht bemerkt, daß bestimmte Serumsorten mit bestimmten Inkubationszeiten verknüpft wären. (Hartung.) Ob bei Verwendung des Serums anderer Tiere der Mensch zu anderer Zeit reagiert, darüber haben wir zu wenig Erfahrung.

Netter (Société med. des hôpitaux 31. 1. 96) teilt einen Fall mit, wo nach Injektion von 6—7 cm^3 Antipneumokokkenserum vom Kaninchen am 12. Tage Serumerscheinungen auftraten.

Dallera (l. c.) beobachtete bei Lammbluttransfusion nach 10 Tagen allgemeine Urticaria.

Es ist wohl viel seltener, als bei den akuten infektiösen Exanthemen, daß im Inkubationsstadium leichte Störungen des Allgemeinbefindens auftreten: es verläuft in der Regel völlig symptomlos. Über den früheren Eintritt der Krankheitssymptome als am achten Tage werden wir beim Kapitel Reinjektion sprechen.

Das Fieber.

Seit Wunderlich hat sich das Bestreben geltend gemacht, für fieberhafte Erkrankungen einen gesetzmäßigen Verlauf der Temperaturkurve festzustellen. Der Fieberverlauf konnte seither gerade so wie andere Symptome zur Diagnose mit herangezogen werden.

Wir durften bei der schwankenden Intensität aller Erscheinungen der Serumkrankheit nicht erwarten, daß sich für sie ein bestimmter unveränderlicher Fiebertypus werde konstruieren lassen; nur folgende Sätze können wir aufstellen, namentlich in Berücksichtigung jener Fälle, die größere Serummengen erhielten:

1. Das Fieber ist eines der häufigsten Symptome der Serumkrankheit. Es kommt öfter zur Beobachtung, als die Exantheme. Wollte man das regelmäßigste Symptom als Name für die Erkrankung annehmen, so hätte man also eher recht, von „Serumfieber" als von „Serumexanthem" zu sprechen.

2. Das Fieber dauert bis zum Ende der klinischen Erscheinungen der Serumkrankheit.

3. Der Fiebertypus ist der eines remittierenden Fiebers. Die Tagesschwankungen betragen 1—3 Grade. Seltener kommt es vor, daß auch die Morgentemperaturen hoch sind. Für das Ende der Serumerscheinungen, wo morgens häufig normale und subnormale Temperaturen erreicht werden, ergibt sich oft ein intermittierender Typus.

4. Zwischen Temperaturverlauf und Exanthemform besteht ein gewisser Zusammenhang. Mit höchstem Fieber verlaufen die masernähnlichen (makulopapulösen) Exantheme, die geringsten Fiebersteigerungen sehen wir neben genetzten Erythemen, während Urticaria und scarlatiniforme Ausschläge die Mitte halten.

5. Die Höhe des Fiebers gestattet im allgemeinen keinen Schluß auf die Dauer und Schwere der Erkrankung.

6. Dauer und Intensität des Fiebers sind teils von der Menge des injizierten Serums, teils von der individuellen Disposition des Injizierten abhängig.

ad 1 u. 2. Bei Injektion großer Serummengen darf unser Satz, daß das Fieber häufiger sei als das Exanthem, nur darauf bezogen

werden, daß zur Zeit der vollen Serumreaktion bei andauerndem Fieber Exantheme fehlen können.

Auf Kurve III Seite 13 sehen wir deutlich, daß die Fiebersteigerungen wesentlich konstanter vorkommen als die Eruptionen der Exantheme.

Im Falle II (S) ist zwischen erster und zweiter Eruption eine 3-tägige Fieberperiode, im Falle III eine 4-tägige; im letzteren Falle erfolgen vom 16. Tage p. inj. an keine Exanthemeruptionen, trotzdem das Fieber noch mehr als eine Woche andauert.

Im Falle IV sehen wir 8 Tage hindurch Fieber ohne Exantheme.

Noch größere Differenzen bestehen im Falle V.

Wir haben gerade auf Besprechung dieses Momentes Wert gelegt, um zu zeigen, daß der Ausdruck Serumexanthem unzweckmäßig ist, wir wollen jedoch nicht in bezug auf das Fieber mißverstanden werden. Es gibt genug Fälle, wo wieder das Fieber vollständig fehlt. Dieser lockere Zusammenhang zwischen Temperatur und Exanthemform macht es wohl klar, daß das Fieber nicht als Folge des gleichzeitigen Exanthems anzusehen ist. Fieber und Exantheme sind koordinierte Effekte einer Ursache, wofür ja auch die in Punkt 3 erwähnten Tatsachen sprechen.

ad 5. Für diesen Satz geben die bereits gebrachten Kurven Beispiele.

Bei Franz D. (s. Seite 23) sehen wir am Beginne der Erkrankung ein 3-tägiges niedriges Fieber. Wer danach einen leichten und kurzen Verlauf der Erkrankung erwartet hätte, wäre getäuscht worden. Denn am 16. Krankheitstag setzt neuerlich Fieber ein, welches diesmal sehr intensiv ist und 10 Tage andauert.

Hohes Fieber von kurzer Dauer sehen wir häufig nach Injektion kleiner Serummengen (Diphtherie).

Auch bei großen Serummengen kann dieses Verhalten beobachtet werden.

Erna E. 150 cm^3 Scharlachserum.

Inkubationszeit 10—11 Tage. Leichte Gewichtszunahme bei hohem Fieber Ödem? . Effloreszenzen in der Mitte stehend zwischen Urticaria, morbillösem Exanthem und Erythema multiforme.

Dauer der Serumerscheinungen 6 Tage.

Ausführliche Krankengeschichte.

Pat. war am 2./8. mit Erbrechen, Fieber, krampfartigem Husten erkrankt, am 4./8. Scharlachexanthem.

Um $^1/_2 3^h$ nachmittags 5. 8. 150 cm^3 Egmont. Temperaturabfall von 40,4 auf 37,8. Auch sonst schöne Serumwirkung.

7. Tag. Starker Trousseau. Inguinaldrüsen nicht übererbsengroß.

8. Tag. 38,1—37,1. In der l. Axilla eine Übererbse, in inguine beiderseits tastbare Drüsen. Wohlbefinden.

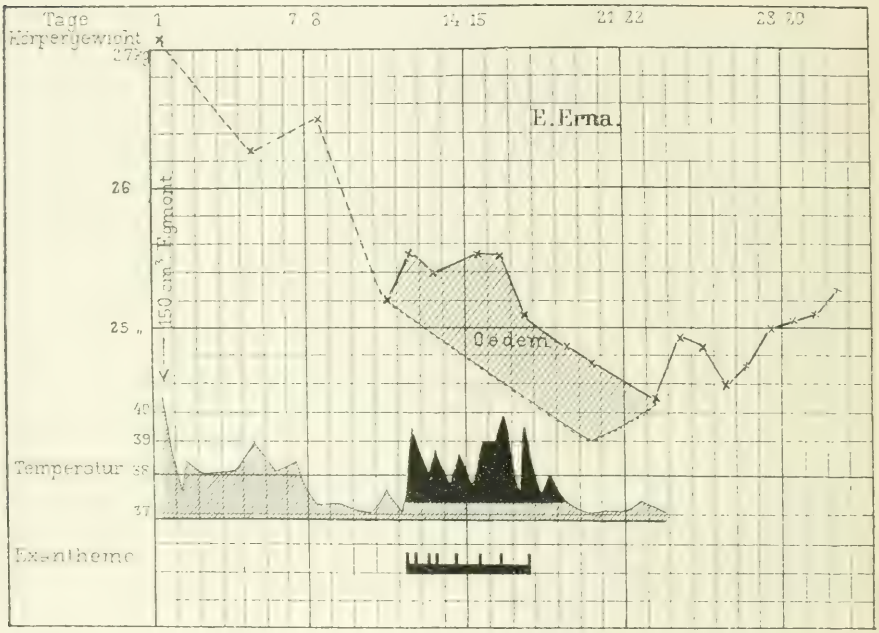
9. bis 11. Tag. Trousseau unverändert.

12. Tag. 37,6—37,0. Seit heute früh verstreut am Körper undeutlich hellrote, leicht erhabene linsengroße Flecke.

In der l. Axilla ein überbohnengr. Paket, in inguine beiderseits zahlreiche kleinste Einzeldrüsen.

13. Tag. Heute reichlicher Ausbruch eines Serumexanthems. Flecken intensiv rot, bis linsengroß erhaben, an den Streckseiten dicht stehend, vielfach konfluierend, die einzeln stehenden frischen Papeln mit hellen Höfen

Kurve VI.



umgeben, Mittel zwischen Erythema multiforme, Urticaria und morbillösem Exanthem. Seitlich am Halse kaum tastbare Drüsen, in Axilla Paket wie gestern, leicht empfindlich. Inguinaldrüsen wie gestern. 39,3—38,0. Juckreiz gering. Wohlbefinden.

14. Tag. Exanthem wenig fortgeschritten. Anscheinend noch dieselben Effloreszenzen, die sich peripher vergrößert haben. Zentrum blässer, grau bräunlich pigmentiert, die Peripherie düsterrot erhaben.

15. Tag. Es stehen noch dieselben Effloreszenzen, welche langsam bis zur Bauchmitte vorgeschritten sind. Schöne multiforme Gyri auf den Lippen, Injektionsstellen reaktionslos. Auf den alten Feldern (Streckseiten der Extremitäten), auf bräunlich lividem Grunde neue Effloreszenzen innerhalb hellerer Höfe.

Drüse in der l. Axilla unverändert, empfindlich. Inguinaldrüsen links etwas größer als rechts.

16. Tag. 39,0—39,0. Guter Schlaf. Exanthem auf die linke Bauchseite ausgedehnt, auf den Extremitäten abgeblaßt, pigmentiert. L. Auge haloniert. Konjunktiven beiderseits injiziert. Wohlbefinden.

17. Tag. 39,9—37,6. Gestern nachmittags akuter Exanthemnachschub, der den ganzen übrigen Bauch überzieht. Heute keine frischen Effloreszenzen, überall grau-bräunliche Zeichnung. Gestern trotz hohen Fiebers Wohlbefinden.

19. Tag. 38,0—37,6. Wohlbefinden.

32. Tag. Geheilt entlassen.

Franz D. Spitalsaufenthalt 24./5.—5./7. 1904.

Drüsen	r.	l.	
Axillar:	0	0	Milz weich

Inguinal: tastbare — Linsen 1 *cm* hinter dem Rippenbogen.

Scarlatina III 25./5. 7^{h} abends 200 *cm*^{3} S. 14 v. 12./2. 1904 rechts.

2. Tag. In der Umgebung der Injektionsstelle ein beträchtlicher Senkel.

7. Tag. Drüsen noch unverändert.

8. Tag. Drüsen in inguine über linsengroß.

9. Tag. 37,8—37,2. Im oberen Drittel der r. Tibia einige blasse Urticae, die stark jucken. Drüsen in inguine =.

10. Tag. Heute morgens vereinzelte Urticarianachschübe, jetzt nur mehr undeutlich.

11. Tag. 38,4—37,2. Gestern tagsüber Urticariaeruptionen. Gesicht heute etwas gedunsen. Frische, meist großfleckige Urticaria an der Haut der r. Körperhälfte, insbesondere an der Wange, an der Außenseite des r. Oberschenkels. Auf der linken Seite nur einzelne Quaddeln und diese kleiner. Drüsen in inguine gleich, aber sukkulent, derb. Rachen rein.

15. Tag. Fieberfrei. Kein Exanthem.

16. Tag. 37,6—36,9. „ „

17. Tag. 37,3—37,0. „ „

18. Tag. 37,—38,2. Seit heute nachts Auftreten von bis linsengroßen, häufig im Zentrum etwas blässeren Effloreszenzen an der Haut beider Vorderarme, Handrücken und unteren Extremitäten. Die Effloreszenzen stehen isoliert, sind über das Hautniveau erhaben.

Inguinaldrüsen: zahlreiche sukkulente Linsen.

19. Tag. 39,3—38,6. Tagsüber trotz hohen Fiebers lustig. Gestern mehrfach Nachschübe von dichtstehendem, morbillösem Exanthem. Heute großfleckige, wenig erhabene, vielfach konfluierende Effloreszenzen am Rücken, den Ober- und Vorderarmen, hier bis zum unteren Drittel reichend. Ebenso reichlich finden sich unregelmäßige, mit zackigen Rändern sich vereinigende Effloreszenzen an den Beinen, dadurch netzartige Zeichnung bedingend. Füße und Hände kühlen leicht aus. Gesicht blaß. Augen haloniert.

Jederseits eine Okzipitaldrüse tastbar.

	r.	l.
Axillardrüsen	Untererbse	Erbse
Inguinal-	Erbsen	Untererbsen

Mundhöhle blaß. Milz vergrößert, am Rippenbogen tastbar.

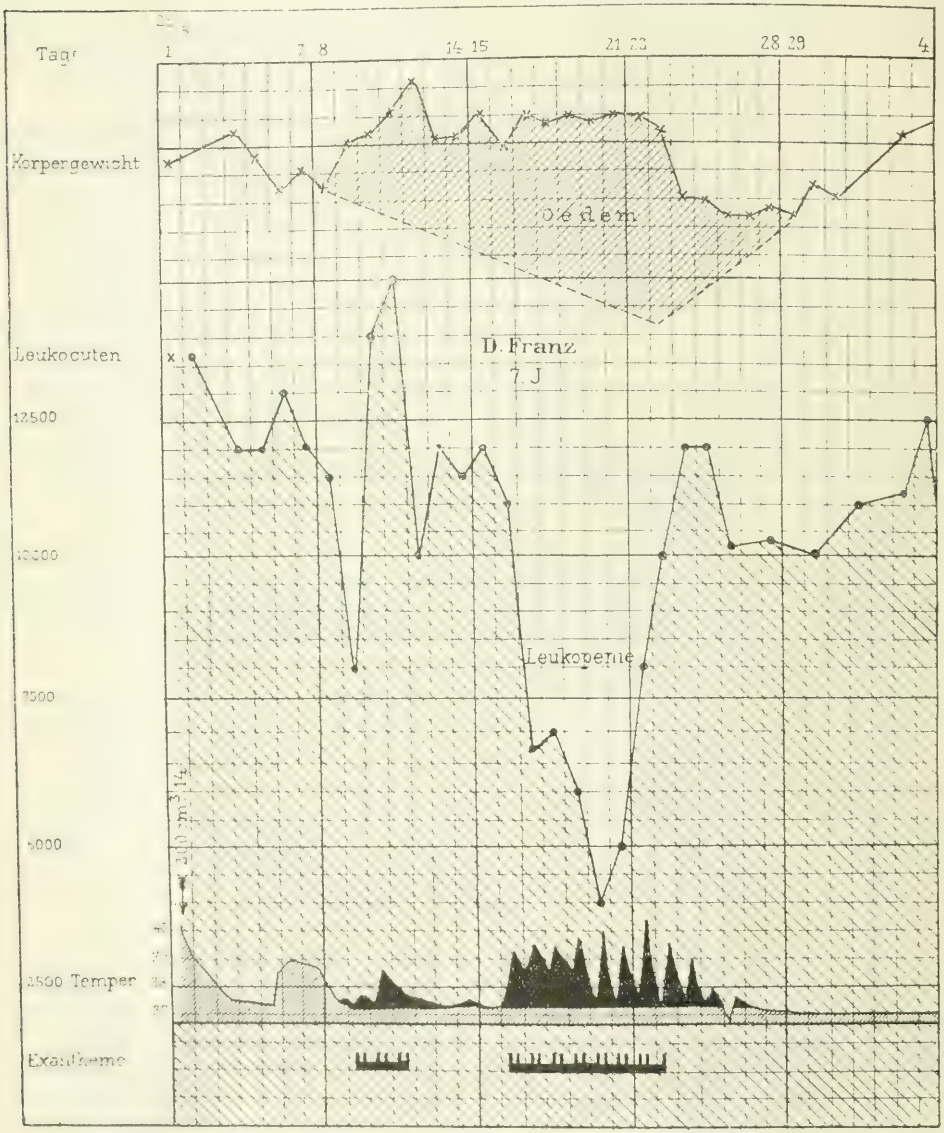
20. Tag. 39,7—38,4. Gestern wiederholt Exanthemnachschübe. Heute landkartenartig begrenztes Exanthem im Gesichte, am Rande ein etwas erhabener, lebhaft roter Ring. Das Zentrum blaß, normale Haut zeigend. An der Unterlippe beiläufig in der Mitte eine Gruppe von Herpesbläschen. Pat. ist frisch.

21. Tag. 39.6—38.8. Auch gestern tagsüber Exanthem. Heute blasse Reste im Gesicht. Letzteres gedunsen. Maculopapulöse Effloreszenzen an den unteren Extremitäten. Herpesbläschen eingetrocknet.

Mißlaunig. Inguinaldrüsen erbsengroß.

22. Tag. 39.7—37.5. Gestern neuerlich reichlich morbillöse Eruptionen, namentlich an den Unterschenkeln. Daselbst heute cyanotisch aussehende Pigmentierung, daneben einzelne frische morbillöse Effloreszenzen. An beiden

Kurve VII.



Vorderarmen reichlich bis linsengroße, zentral blässere, deutlich erhabene Effloreszenzen, stellenweise konfluierend. Ähnliche Effloreszenzen an den Oberschenkeln und links in der Regio epigastrica.

Drüsen in inguine: zahlreiche sukkulente Erbsen.

23. Tag. 40,0—37,2. Gestern während der Fieberakme hinfällig, nachts ruhig. Das gestrige Exanthem abgeblaßt, am Rande der alten Effloreszenzen am Unterarme und unteren Extremitäten frische Eruptionen, wodurch unregelmäßig begrenzte, am Rande erhabene, lebhaft rote, zentral gelblich gefärbte und hier eingesunkene Flecke entstanden sind. Rachen rein.

24. Tag. 39,2—37,4. Gestern und heute wenig Eruptionen. Gesicht blaß gedunsen, auch an den Tibien leichte Ödeme. Raunzig.

25. Tag. 40,2—37,0. Nachts unruhig. Gestern und heute noch Nachschübe von Exanthem an Unterarmen und Unterschenkeln. Landkartenähnliche Zeichnung in der Gegend des l. Trochanter. Gesicht blaß. Starke Abmagerung. Appetit gut.

26. Tag. 39,2—37,1. Gestern nur mehr wenig Exanthem. Gelbliche, fleckige Pigmentierung an den Extremitäten.

27. Tag. 38,6—37,2. Kein Exanthem mehr.

28. Tag. 37,8—36,8. Drüsen in Abnahme.

29. Tag. Fieberfrei.

36. Tag. Inguinaldrüsen unterlinsengroß.

Nun lassen wir einige Fälle folgen, welche dem oben angegebenen Zusammenhange zwischen Fieber und bestimmten Exanthemen nicht ganz entsprechen. Fieberlose intensive Urticariaeruptionen haben wir oben erwähnt. Im folgenden ein Fall von urticariellen und morbillösen Eruptionen mit gleich intensivem Fieber.

Henriette N. 100 cm^3 S. 14. am 19./8. Am 6. Tage p. inj. tritt unter vorangehender Drüsenschwellung fieberhafte Urticaria auf, welche 5 Tage andauert. Spuren von Albumen am 9., 10., 11. Tage p. i.

Dann Nachlaß des Fiebers, der Drüsenschwellung, Verschwinden des Eiweißes.

Unter neuem Fieberanstiege Drüsenschwellung und Albuminurie.

Morbillöses, kleinfleckiges Exanthem. Diese Serie beginnt 12 Tage p. i.

Schöne Ödemkurve. Milzschwellung.

Der Fiebertypus der ersten Serumerscheinungen ist der einer Continua.

Beim morbillösen Exanthem tritt der intermittierende Charakter der Fieberkurve deutlich zutage.

Harnmenge nicht wesentlich verändert.

Ausführliche Krankengeschichte.

1903/IX. 11. Am 17./8. mit Halsschmerzen erkrankt. 18./8. früh schleimiges Erbrechen, dann Fieber und Scharlachexanthem. Injektion von 100 cm^3 S. 14. um 10^h abends (19./8.).

Drüsen bei der Aufn.: In jedem Kieferwinkel eine Unterbohne, etwas empfindlich, seitl. am Halse tastbare, in axilla 0, in inguine Erbsen.

In den ersten Tagen Injektionsstelle etwas empfindlich, reaktionslos.

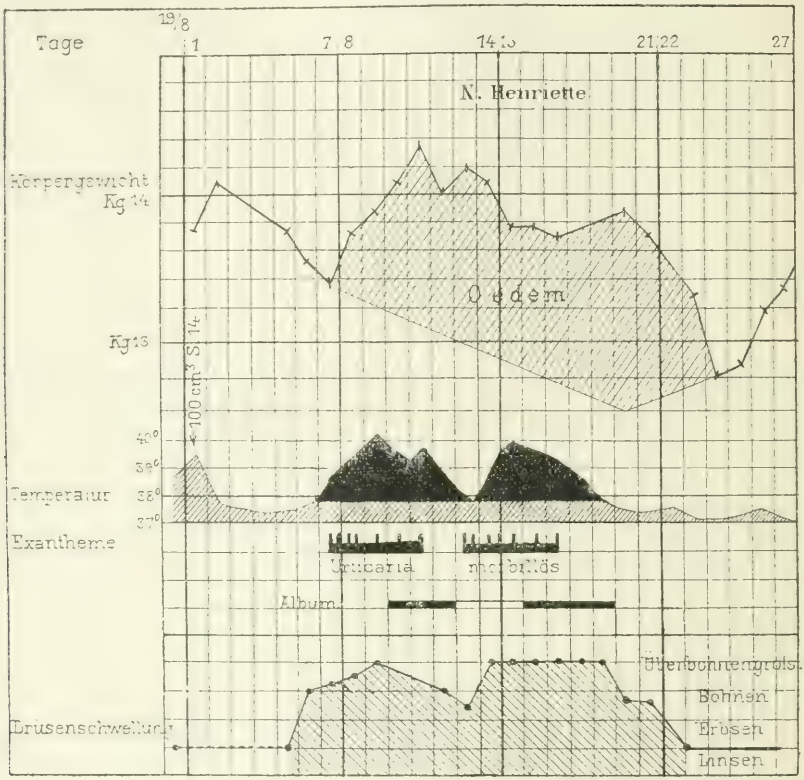
7. Tag. Seit gestern nachm. Urticaria am Bauche, vom Abend an allgemeines Auftreten von großen Quaddeln mit roten Höfen (38,9—37,6). Milz nicht vergrößert. Drüsen vergrößert.

8. Tag. Andauernde Nachschübe von Urticaria universell, mittelfleckig. Haut zeigt kleinfleckige, livide Zeichnung, ad nates genetzte Hämorrhagien, überall zerstreut linsengr. Urticaria mit roten, breiten Höfen. Kratzeffekte.

Inguinaldrüsen springen stark hervor, l. fast dattelgroßes Paket, r. etwa 3 Bohnen. Kruraldrüsen bohnengroß, in jeder Axilla ein haselnußgr. Paket, seitl. am Halse zahlreiche Übererbsen, in jedem Kieferwinkel eine Bohne.

Milz als derbe Kante am Rippenbogen. Mundhöhle blaß. Spuren von Eiweiß im Harn.

Kurve VIII.



9. Tag. Heute noch spärliche Urticaria am Bauche, an den Extremitäten teils hellrote, teils livide Zeichnung, welche an der Außenseite des l. Unterarmes hämorrhagisch ist. Wangen hochrot. Gesicht gedunsen. Körpergewicht erhöht. Hautblutungen leicht auslösbar. An den unteren Extremitäten und im Gesichte ist das Exanthem vollständig scharlachähnlich. Drüsen eher kleiner. Milz am Rippenbogen. Trotz hohen Fiebers Munterkeit. Viel Kratzen. Spuren von Eiweiß im Harn.

10. Tag. Nur spärliche frische Urticae; am ganzen Körper klein- und mittelfleckige livide Zeichnung, am Rücken kleinfleckige Pigmentierung und Faltenhämorrhagien. Gesicht und Füße ödematös. Mundhöhle blaß. Nachts sehr unruhig, untertags ruhiger als sonst. Bulbi injiziert. Im Harne Spuren von Eiweiß.

11. Tag. Haut zart, nur mehr undeutliche Exanthemreste, 39,6. Nachts unruhig, anscheinend Gelenksschmerzen, welche aber mit großer Beharrlichkeit geleugnet werden.

Drüsen entschieden etwas kleiner. Milz am Rippenbogen.

Am behaarten Kopfe hinten übererbsengroße Drüsen. Zarte Schuppung im Gesichte. Ödeme geringer. Gewichtsabnahme.

13. Tag. 37,7—37,3. Ruhig. Kein Exanthem. Gelenksschmerzen geringer. Gesicht nur mehr ganz wenig gedunsen. Drüsen in inguine weicher und kleiner. Rachen rein blaß.

14. Tag. Gestern nachmittags Ausbruch eines allgemeinen blaßrosenroten Exanthems. Nachts unruhig.

Heute morgens vorne und rückwärts am Stamme zwischen Mamillar- und Nabelhöhe symmetrisch ein lebhaft rotes, kleinfleckiges, leicht erhabenes, frisches Exanthem, nicht konfluierend. An den Extremitäten und am übrigen Körper blasse, vereinzelt stehende, undeutliche Exanthemreste. Drüsen in inguine l. eine überdattelkerngr. und mehrere erbsengroße, r. mehrere Bohnen. In Axilla r. > l. bis bohnengr. Drüsen.

Seitlich am Thorax je eine linsengr. Drüse. Seitlich am Halse viele Erbsen. Am Hinterhaupt rechts eine übererbsengr., links eine linsengr. Drüse. Gewicht in Abnahme. Harn eiweißfrei.

15. Tag. Nachts ruhig. 39,6—38,6. An den Unterschenkeln, an beiden Vorderarmen ein blaßrotes, ziemlich dicht stehendes, kleinfleckiges, nicht erhabenes Exanthem, an einzelnen Stellen Ringelbildung zeigend. Drüsen gleich. Im Harne wieder Spuren von Eiweiß.

16. Tag. 39,9—37,7. Gestern wiederholt Nachschübe von Exanthem. Gesicht trotz Gewichtsabnahme stärker gedunsen. Allenthalben frische Efflo-reszenzen, locker stehend. Die Einzelefflorescenzen durch stellenweise Konfluenz wie genetzt aussehend, am dichtesten stehen die Efflorescenzen an der Streckseite der oberen Extremitäten, an den Unterschenkeln, zwischen den Skapeln. Die Drüse r. am Hinterhaupt empfindlich. Spuren von Eiweiß.

17. Tag. 39,8—37,6. Nachts ruhig. Gestern im Laufe des Tages neuerlich makulöse Eruptionen mit vorzüglicher Lokalisation an den Unterschenkeln. Heute blasse Reste davon zu sehen, einzelne neue Efflorescenzen zerstreut am Körper. Gesicht deutlich gedunsen. Spuren von Eiweiß.

18. Tag. 39,3—37,8. Ruhig. Gesicht weniger gedunsen. An den Seitenteilen des Thorax, sowie an den unteren Extremitäten blasse Exanthemreste. Milz hinter dem Rippenbogen erreichbar. Spuren von Eiweiß.

19. Tag. 38,4—37,2. Kein neues Exanthem. Haut blaß, trocken sich anfühlend. Ödeme =. Drüsen allenthalben kleiner und weniger derb. Die 2 Drüsen am Hinterhaupt kaum mehr nachweisbar. Pendelrhythmus am Herzen.

20. Tag. 37,7—37,3. Haut blaß trocken. Gewicht in Abnahme. Drüsen in inguine r. erbsengr., l. neben Erbsen nur mehr eine Bohne.

23. Tag. Drüsen in inguine übererbsengr., nicht mehr sukkulent.

25. Tag. Aufstehen. 34. Tag. Entlassung.

Eduard G. 4 J. 8./10.—12./12. 1903.

Scarlatina Prognose II/III. 100 cm^3 Egmont. Inguinaldrüsen tastbar.

8. Tag. p. inj. Fieberfrei. Soeben schießen vereinzelte hautfarbene flacherhabene Efflorescenzen Urticaria auf. Inguinaldrüsen links eben tastbar, rechts bohnengroß.

9. Tag. 37.4—37.2. An verschiedenen Körperstellen linsen bis kronengroße Quaddeln ohne roten Hof. Patient klagt, daß ihn Flöhe beißen.

Links in inguine Erbsen, rechts eine Überbohne und mehrere Erbsen. In der r. Axilla eine Erbse.

10. Tag. Noch immer Nachschübe vereinzelter ungehöfter Urticariaefflorescenzen.

11. Tag. Patient äußerte gestern: „da sein soviel Viecher, da bleib' i net liegen." Andauernde Urticarianachschübe. Bei der Visite erbsen- bis kronengroße blasse zarte, etwas erhabene Urticae, ausschließlich an den Extremitäten.

Inguinaldrüsen r. etwas größer als l. Kein Fieber.

12. Tag. Fieberfrei, Wohlbefinden. Einige blasse Quaddeln an der Außenseite der Extremitäten.

Wir sehen hier intensive Urticariaeruptionen ohne Fieber einhergehen.

Folgender Fall verläuft analog.

Olga L. 3 J. 2./I.—13./II. 1904.

200 cm^3 S. 4 (Fine) v. 7./X. rechts 2./I. mitternachts.

9. Tag. 37,5—37,0. Haut blaß, nur am Rücken eine Urticariaquaddel.

10. Tag. Drüsen nicht vergrößert.

11. Tag. Gestern nachmittags um 5^h reichliches Auftreten von dichtstehenden Urticariaefflorescenzen an den Handrücken. Um 10^h abends frische Urticariaefflorescenzen an der Injektionsstelle und deren Umgebung, die Mittellinie nicht überschreitend. Heute nur mehr am r. Handrücken eine frische Urticariaquaddel, sonst an der Streckseite der ob. Extremitäten und am Handrücken, sowie zerstreut am Stamme unregelmäßig begrenzte, rote Flecken (abgeblaßte Urticariaeffl.).

12. Tag. Gestern Nachschübe von Urticaria am ganzen Körper, von der heute nur blaßrote unregelmäßig begrenzte Reste zu sehen sind. Fieberfrei.

13. Tag. Deutliche Urticariaquaddeln am rechten Unterarm und am linken Handrücken. Vereinzelte Quaddeln auch am inneren Malleolus des rechten Fußes.

14. Tag. Ohne Fieber. Gestern einzelne Urticarianachschübe.

ad 3. Das Fieber hat remittierenden Typus.

Das Fieber erreicht in ausgeprägten Fällen fast nie in einem Tage das Maximum, gewöhnlich erfolgt der Anstieg zu demselben staffelförmig, der Abfall des Fiebers in steillytischer Kurve mit tiefen Morgenremissionen.

Wir lassen 7 Kurven folgen, deren Temperaturdarstellung von der bisherigen dadurch abweicht, daß nicht nur die Tagesmaxima, sondern auch die Tagesminima verzeichnet sind.

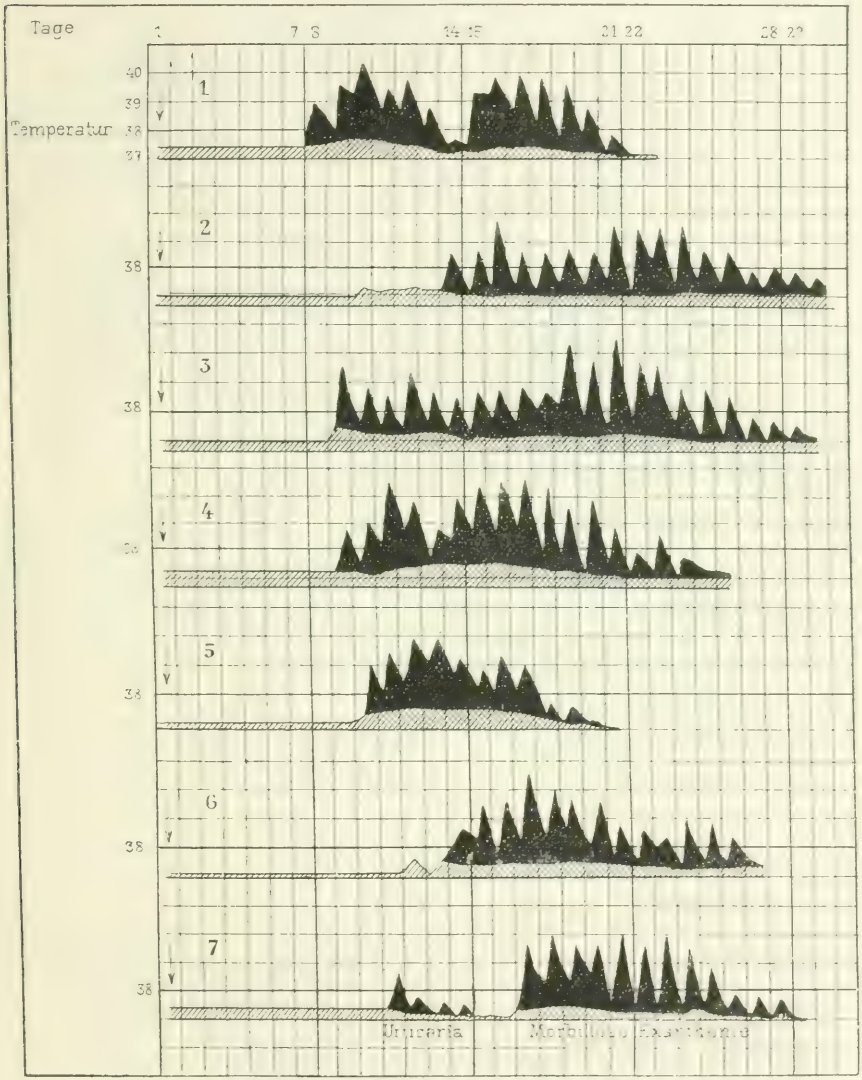
Kurven 2 und 3 rühren von injizierten Geschwistern her. Man beachte die Ähnlichkeit des Verlaufes.

Andere Fiebertypen kommen ebenfalls vor, sind aber viel seltener, insbesondere lassen sich rudimentäre Formen in gar kein Schema bezüglich Fieberverlauf einreihen.

Durch die allmähliche lytische Entfieberung mit immer niedrigeren Nachmittagserhebungen wird der

Temperaturverlauf prognostisch ebenso wertvoll, wie die später zu besprechenden Ödeme und Drüsenschwellungen.

Kurve IX.



ad 6. Wie schon Daut und v. Rittershain feststellen konnten, sinkt die Häufigkeit der Serumkrankheit mit der Menge des Serums.

In der ersten Zeit der Diphtherieseruminjektionen, wo 10—30 cm^3 Pferdeserum zur Anwendung kamen, fanden sich Krankheitssymptome in 22% der Fälle. v. Rittershain konstatierte später ein Sinken dieser

Zahl auf 6·45% in Zusammenhang mit der üblich gewordenen geringeren Menge des injizierten Serums von 6—15 cm^3.

Am beweisendsten für die Richtigkeit des Satzes, daß die Häufigkeit der Serumkrankheit von der Menge des injizierten Serums abhängig sei, ist es, daß wir nach Injektion von 100—200 cm^3 in über 85% der Fälle Serumerscheinungen beobachteten.

Wir können daraus den Schluß ziehen, daß die Disposition für die Erkrankung eine allgemeine ist. Bei weiterer Steigerung der injizierten Serummenge wird schließlich jedes Individuum erkranken.

Die Erkrankung des einzelnen bei geringer Serummenge ist direkt von der individuellen Disposition abhängig.

Wie vorauszusehen war, nimmt auch die Intensität der Erscheinungen mit der steigenden Serummenge deutlich zu. Krankheitssymptome von so langer Dauer wie nach Injektion großer Serumdosen sieht man niemals bei Injektion kleinerer Serummengen (s. Kurve III p. 13).

Als Beweis des Einflusses der Disposition auf den Verlauf der Erkrankung können wir ansehen, daß Sera, die sonst einen geringen Prozentsatz von Erkrankungen im Gefolge haben, bei Geschwistern gleichmäßige Krankheitssymptome hervorrufen.

Sogar in bestimmten Verlaufsanomalien (wie abnorm kurze Inkubationszeit bei Erstinjektion) Ähnlichkeit des Fieberverlaufes können Geschwister Übereinstimmung zeigen, wie die Geschwister G., deren Krankengeschichte wir auf Seite 10 gebracht haben. Einen weiteren Beweis für die Ähnlichkeit des Temperaturverlaufes bei Geschwistern geben folgende zwei Fälle.

Josef W. $2^1/_2$ J. 1903/1531. 24./X.—8./12. 1903.
Sc II/III 24./X. 200 cm^3 S. III v. 7./X. 1903 10^h abends.
Drüsen vor der Injektion:

	rechts —	links
Axillar	Erbsen	
Inguinal		kleine Bohnen.

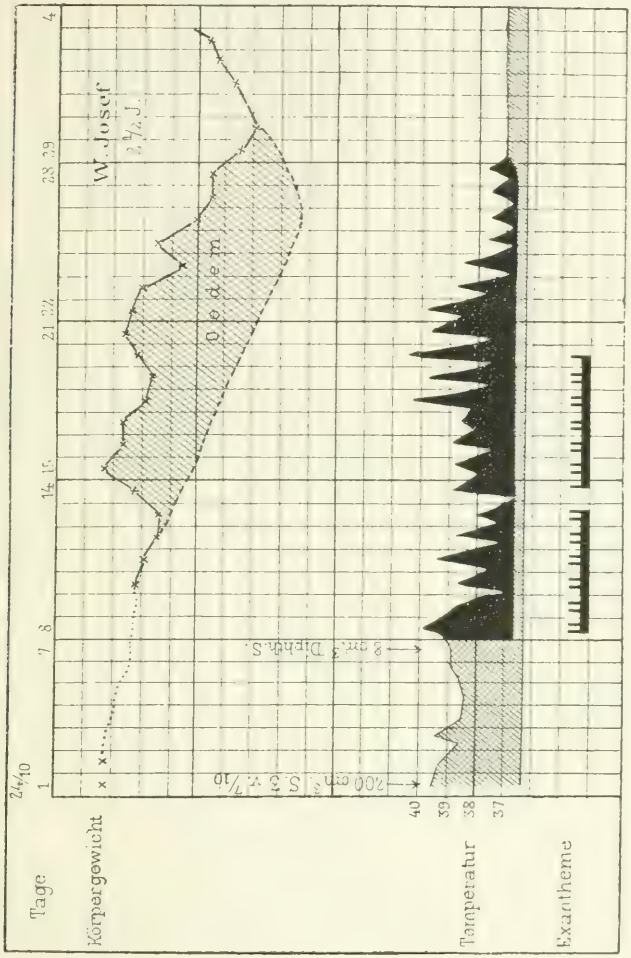
2. Tag. Injektionsstelle schmerzhaft.
4. Tag. Drüsen noch unverändert.

8. Tag. Temperatur steigt wieder an. 38,9—37,9. Gestern 8 cm^3 Diphtherieserum in den r. Oberarm. An dieser Stelle nach 15 Stunden lokale erisipeloide Reaktion.

9. Tag. Am Stamme ein blaßrotes klein- und mittelfleckiges, leicht erhabenes Exanthem, am Bauche dicht, auf der Brust spärlicher stehend. Linke Bauchseite stärker ergriffen als die rechte. Die Stelle des gestrigen Erysipeloids blässer, von einem ca. 1 *cm* breiten hochroten, leicht erhabenen Hofe umgeben, dieser zeigt wieder zackige und inselförmige Ausläufer.

	rechts —	links
Axillar	Erbsen	zahlreiche Unterbohnen
Inguinal	mehrere Bohnen	Bohne.

10. Tag. Am Stamme und Oberarmen Exanthem aus gelblich roten linsengroßen leicht erhabenen Flecken. Die Stelle des früheren Exanthems auf Bauch und l. Flanke zeigt konfluierende blasse Röte und Pigmentierung, ebenso die



Injektionsstelle am Arme in einem Radius von ca. 8 *cm*. Peripher noch eine hellrote Zone, geringe Infiltration.

rechts — links

38.9 - 36.8

Axillar Erbsen mehrere Unterbohnen Wohlbefinden.
Inguinal zwei Überbohnen Bohne
Krural Unterbohnen.

11. Tag. Am ganzen Körper fleckige pigmentierte Reste des Exanthems.

rechts — links

Milz nicht palpabel

Axillar Unterbohnen
Inguinal Überbohnen Bohnen.

12. Tag. 38,9—37,5. Auf den Extremitäten hellrote vielfach konfluierende fleckige, sonst pigmentierte verwaschene Reste. Auf dem rechten Arme verhält sich die Diphtherieinjektionsstelle mit ihrer Umgebung wie die Bauchinjektionsstellen.

13. Tag. 38,8—37,2. Frisches hellrotes, leicht erhabenes Exanthem, multiformeähnlich mit blassem Zentrum teils flächenhaft, teils aus linsengroßen Fleckchen bestehend. Wangen geschminkt rosarot.

	rechts	—	links
			Milz am Rippenbogen tastbar
Axillar	zahlr. Erbsen		Bohne
Inguinal	mehrere Überbohnen		Bohne.

14. Tag. Haut an den Oberschenkeln faltig. Inguinalgegend schuppend, sonst Haut blaß.

15. Tag. Seit gestern abends Ausbruch eines frischen Exanthems, heute blaß-hellrote kleinfleckig genetzte Zeichnung auf Rücken und Streckseiten der Arme.

	rechts	—	links
			Milz nicht tastbar
Axillar	mehrere Unterbohnen		
Inguinal	Bohnen, Mandel und mehrere Bohnen.		

16. Tag. 38,7—37,2. Gestern nachmittags und heute frische Nachschübe hellroten genetztfleckigen Erythems.

17. Tag. Andauernde Exanthemnachschübe. Bei der Visite blasse genetzte Zeichnung an vielen Körperstellen, frische an den Unterschenkeln. Haut stark erregbar.

18. Tag. Frische netzförmige Zeichnung am Rücken. 38,4—38,1. Drüsen wie am 15. T.

19. Tag. 40,1—37,1. Trotzdem gestern munter. Nachts ruhig.

Auf Rücken, Streckseite der Arme und Füße, frisches multiformes Erythem. Starke Druckhämorrhagien. In der Kreuzbeingegend braun-violette handtellergroße Verfärbung aus linsengroßen konfluierenden Flecken zusammengesetzt, auf Fingerdruck unverändert. Auf der Innenseite der Oberschenkel Haut runzlich, schuppend. Bronchitis.

	rechts	—	links
Axillar		Unterbohnen	
Inguinal		Bohnen.	

20. Tag. Pigmentierte Reste des gestrigen Exanthems, frisches irisartiges Bändchen längs des r. äußeren Fußrandes. Keine Kratzeffekte. Grantig. Häufig lockerer Husten.

21. Tag. Undeutliche Reste, kein frisches Exanthem. 40,2—37,5. Nachts sehr unruhig. Morgens viel lockerer Husten. Lunge: rauhes Atmen. Abends 1 Stuhl mit Blutbeimengung.

Mikroskopisch: Schleim, rote Blutkörperchen, wenig weiße.

Serumreaktion mit Pferdeserum $^1/_1$ kein Ng.

Mit Kan. Antipferdeserum deutlicher Niederschlag.

22. Tag.	rechts	—	links
Milz am Rippenbogen			
Axillar	zahlr. Unterbohnen		
Inguinal		Bohnen.	

Viel lockerer Husten. Atmung sehr rauh, besonders links hinten.
5 weiche schleimige Stühle, ein fast ausschließlich blutiger.

23. Tag.	rechts	—	links
Axillar	zahlr. Übererbsen		seit gestern früh kein Stuhl.
Inguinal	Bohnen		Husten selten.

24. Tag. 38,9—36,7. Stuhl schön. Weniger Husten. Nachts ruhig.
27. Tag. Rekonvaleszenz. Patient wieder heiter. Wenig Husten.

	rechts	—	links
Axillar	Erbse		Übererbse
Inguinal	Bohnen.		

35. Tag. Gestern mehrmals flüchtige genetztfleckige Rötungen.
45. Tag.

	rechts	—	links
Axillar	zahlr. Erbsen		Milz tastbar
Inguinal	2 Bohnen 2 Unterbohnen		Leber nicht vergrößert.

Adolf W. 4 J. 28./10.—8./12. 1903.
Sc. III.
Inguinaldrüsen, Übererbsen. Rechts.
29./10. 3^h nm. 200 cm^3 Egmont. Temperaturabfall um $2{,}8^0$.
2. Tag. Bauchdecken empfindlich.
3. Tag. Wegen positiver Diphtheriekultur noch 600 AE (= 2 cm^3). Injektionsstelle weniger empfindlich. Drüsen =.
4. Tag. Drüsen.

	rechts	—	links
Axillar	Übererbsen		Erbsen
Inguinal	Unterbohnen		

5. Tag. 39,0—38,0.

	rechts	—	links.
Axillar	mehrere Bohnen		Erbsen
Inguinal	Unterbohnen r. > l.		

7. Tag. 38,6—38,1.
8., 9. Tag. 38,7—37,1. Drüsen unverändert.
11. Tag.

	rechts	—	links
Axillar	Übererbsen		Mandel
Inguinal	Bohnen		

12. Zahlreiche punktförmige Hauthämorrhagien von verschiedener Färbung, spärlich an der Außenseite der Unterschenkel und Ellbogen, reichlich ad nates und an der Innenseite der Knie. Sonst Haut blaß.
13. Tag. Keine neue Haemorrhagie.
14. Tag. 38,7—37,4. Ruhig. Hämorrhagien fast verschwunden.

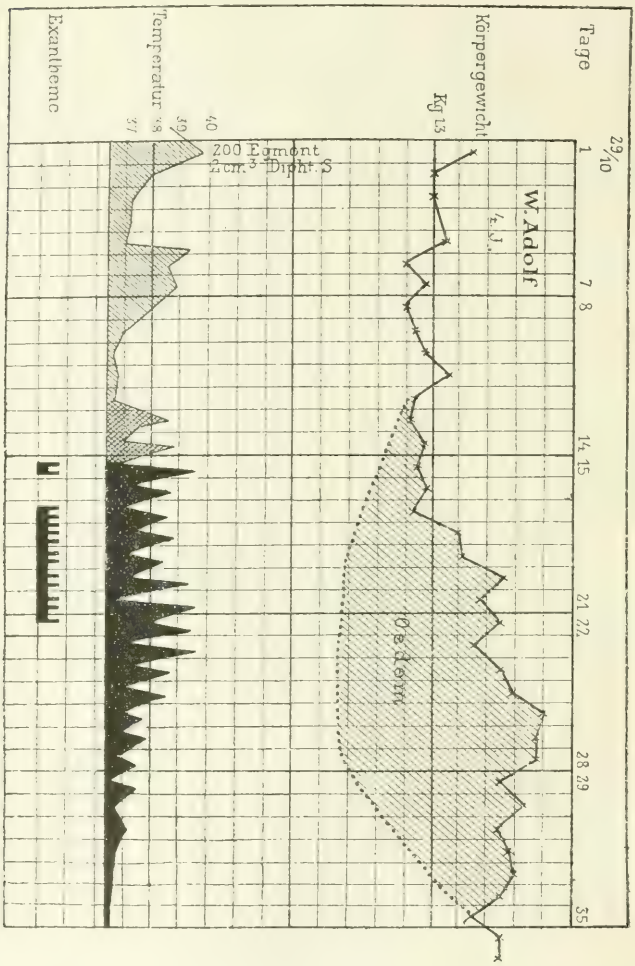
	rechts	—	links
Axillar	Unterbohnen		
Inguinal	Bohnen		

15. Tag. 38,7. Nachts unruhig. Seit heute morgens an den Streckseiten sämtlicher Extremitäten ein blaßrotes kleinfleckiges genetztes Erythem. Stamm frei.
16. Tag. Auf den Extremitäten blaßbräunlichrote erbsengroße Pigmentierungen wie nach Masern.

	rechts	—	links
Axillar	Unterbohnen		
Inguinal	Bohnen		

17. Tag. Nachts sehr grantig, bei der Visite frischer; rosarotes multiformes Exanthem an der Außenseite der Extremitäten. Daneben Reste von Pigmentierungen. Stamm noch vollkommen frei.

	rechts	—	links
Axillar	Unterbohnen		empfindl. Bohnen
Inguinal	Überbohnen		Bohnen.



Kurve XI.

18. Tag. Seit gestern abends Exanthemnachschübe (Erythema multiforme), auf Armen und Beinen girlandenartig begrenzte blaßbräunliche Flächen, außerhalb der Begrenzung erbsengroße frische rote Flecken. Ebensolche auf Bauch, Nacken und Gesicht. Nase und Stirne konfluierend rot. Augenlider leicht gedunsen, nur die Brust frei von Exanthem. Am rechten Unterk. empfindliche Schwellungen. 38,5—37,7.

19. Tag. Andauernd Nachschübe von multiformem Erythem.

	rechts — links	
Axillar	Untererbsen	
Inguinal	Bohnen	38,9—37,3. Nachts grantig.

20. Tag. An der Außenseite der Extremitäten zerstreut stehende erbsen- bis bohnengroße hellrote erhabene Effloreszenzen mit blaß pigmentiertem Zentrum.

21. Tag. Gestern abends frischer Exanthemnachschub, heute großfleckige Pigmentierungen an der Außenseite der Extremitäten. Drüsen =. 39,2—36,9. Viel rauher Husten.

22. Tag. Um $^1/_2 10^h$ abends frischer Exanthemausbruch. Nachts sehr unruhig. Kratzen, lockerer Husten.

	rechts — links	
Axillar	Erbsen	Bei der Visite an der Außenseite der Extremitäten blaßbräunliche, leicht erhabene, erbsen- bohnengroße Flecken.
Inguinal	1 Bohne 1 Unterbohne	

23. Tag. Kein frisches Exanthem. 39,4—37,1. Vor Mitternacht recht unruhig.

24. Tag. 39,6—37,6. Nachts ruhig. Atmung rasch. Undeutliche Pigmentierungen. Scrotum leicht ödematös.

	rechts — links
Axillar	tastbare
Inguinal	Unter- bis Bohnen.

26. Tag. Exanthem geschwunden. Scrotum leicht ödematös. Appetit besser. 38,5—37,4.

30. Tag. Gestern und heute flüchtige genetzte Rötungen an verschiedenen Körperstellen. Fieberfrei. Wohlbefinden.

40. Tag. Inguinaldrüsen: Unterbohnen.

Wie wir erwähnt haben, zeigten 15% der mit großen Dosen behandelten Kinder keine klinischen Zeichen der Erkrankung. Diese geringere Disposition des einzelnen Individuums ist aber nicht gleichbedeutend mit vollständiger Unempfindlichkeit.

Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß bei diesen Personen prinzipiell gleiche Vorgänge ablaufen, deren Intensität jedoch nicht die Schwelle klinischer Wahrnehmbarkeit erreicht.

Daß trotz des Fehlens der Serumkrankheit die erste Injektion den Organismus in bestimmter Weise verändert, ergibt sich daraus, daß Individuen, die bei Erstinjektion keine Reaktion gezeigt haben, bei Wiederholung sich gleich verhalten, wie Individuen, die das erstemal reagiert haben (s. II. Teil).

Die Exantheme.

Dieses so auffällige Symptom der Serumkrankheit zeigt eine große Mannigfaltigkeit seines Aussehens. Die Haut ist unerschöpflich in der Produktion eigenartiger Bilder.

Hartung hat bereits nach dem Aussehen der Effloreszenzen 4 Gruppen angeführt:

1. Urticaria.
2. Scharlachähnliche Exantheme:
   a) Diffus erythemartig;
   b) sprießlich (eigentlich scharlachähnlich).
3. Morbillöse, bezw. rötelartige Exantheme.
4. Polymorphe Exantheme, darunter exsudative Formen.

Jedem Beobachter werden Fälle unterkommen, die selbst in diese vielen Gruppen nicht einzureihen sind.

Uns will es scheinen, daß es besser wäre, nicht jede einzelne Exanthemform für sich abzutrennen, denn eine Reihe von Fällen zeigt Exantheme, die man zum Beispiel einerseits der Urticaria, andererseits doch auch den morbillösen Gruppen zurechnen kann: Übergangsformen, die uns zeigen, daß in Wirklichkeit nicht so scharfe Grenzen bestehen, wie man nach dem Aussehen typischer Effloreszenzen annehmen könnte.

Stehen urticarielle und morbillöse Eruptionen schon nicht gar so weit voneinander, so lassen sich noch viel mehr Übergänge zwischen morbillösen oder rötelartigen Exanthemen zu exsudativen Multiformen finden. Wir glauben, daß nicht so sehr die auslösende Ursache maßgebend ist für die Exanthemform, als der Zustand der Haut als Organ.

Dafür haben wir bei Fällen mit reichlichen mehrmaligen und verschiedenartigen Exanthemen Beispiele.

Bei den meisten unserer Fälle ist das erste Exanthem der Urticariagruppe angehörig. Oft erfolgen tagelang Nachschübe immer frische Stellen befallend, bis die ganze Haut den Prozeß durchgemacht hat.

Hat diese Form der Eruption ihr Ende erreicht und tritt eine neue Exanthemform an ihre Stelle, so ist es Regel, daß unter solchen Effloreszenzen keine Urticariaeffloreszenzen zu finden sind. Dasselbe beobachtet man, wenn im Anschlusse an die zweite eine dritte andersartige Eruption auftritt.

Die Exantheme scharf zu trennen, hätte nur dann eine Berechtigung, wenn man die ziemlich unwahrscheinliche Annahme macht, daß im Serum verschiedene Körper vorhanden sind, deren jeder eine bestimmte Exanthemform auszulösen vermag.

Dann müßte man aber weiter annehmen, daß jeder dieser Körper eine bestimmte Inkubationszeit habe, denn fast ausnahmslos folgen die morbillösen Exantheme den urticariellen, niemals umgekehrt.

Eine weitere Stütze für unsere Ansicht, daß die Exanthemform wesentlich vom Zustande der Haut abhängig sei, liegt in dem Verhalten der Exantheme bei der Reinjektion.

Wir werden sehen, daß bei der Reinjektion sämtliche Erscheinungen, somit auch die Exantheme, früher erscheinen als das erstemal und auch viel rascher beendet sind.

Sind im Serum verschiedene Körper vorhanden, die verschiedene Exantheme auslösen können, dann müßten wir bei der Reinjektion verschiedene Exanthemformen gleichzeitig oder rasch hintereinander beobachten können. Das ist fast niemals der Fall: kommt es zu allgemeinen Exanthemen, so gehören dieselben beinahe immer nur der Urticariagruppe an.

Die Beobachtung des Ablaufes der Exantheme über den Körper ist durch die große Flüchtigkeit der Effloreszenzen erschwert. Bei Urticaria erscheint häufig zuerst eine Rötung, die von Juckreiz begleitet ist, dann erst bildet sich die Quaddel in Mitte des roten Fleckes.

Wir haben in einem Falle versucht, den Verlauf der Effloreszenzen über den Körper von Stunde zu Stunde genau zu verfolgen, wir führen ihn jedoch nicht ausführlich an, weil es auch da nicht gelungen ist, ein bestimmtes Gesetz ausfindig zu machen.

Nur folgende Verallgemeinerungen wollen wir aufstellen:

1. Die Exantheme treten meistens zuerst an der Injektionsstelle auf. Manchmal ist dieses lokale Exanthem das einzige Symptom der Erkrankung von seiten der Haut. 2. Die Eruptionen am übrigen Körper erfolgen meist symmetrisch. 3. Die urticariellen Effloreszenzen sind von starkem Juckreiz begleitet. 4. Die morbillösen und exsudativen Eruptionen bevorzugen die Streckseiten der Extremitäten.

Wir führen nunmehr einige Beispiele an, bei denen es zur Entwicklung von zahlreichen und intensiven Exanthemen kam.

Bei Egon E. sehen wir durch 4 Tage Urticaria, nach kurzer Pause erscheinen verschiedenartige Effloreszenzen, die in Lokalisation und Aussehen als multiform zu bezeichnen sind.

Sehr schön markiert sich auf der Gewichtskurve Eintritt und Abfall der Ödeme.

Egon E. 8./10. 1903—6./12. 1903.

8. 10. 7^{h} abends 200 cm^3 S. 14 v. 18./9. 1903 rechts.

	rechts	—	links
Axillar Inguinal		mehrere bis erbsengroße Drüsen.	

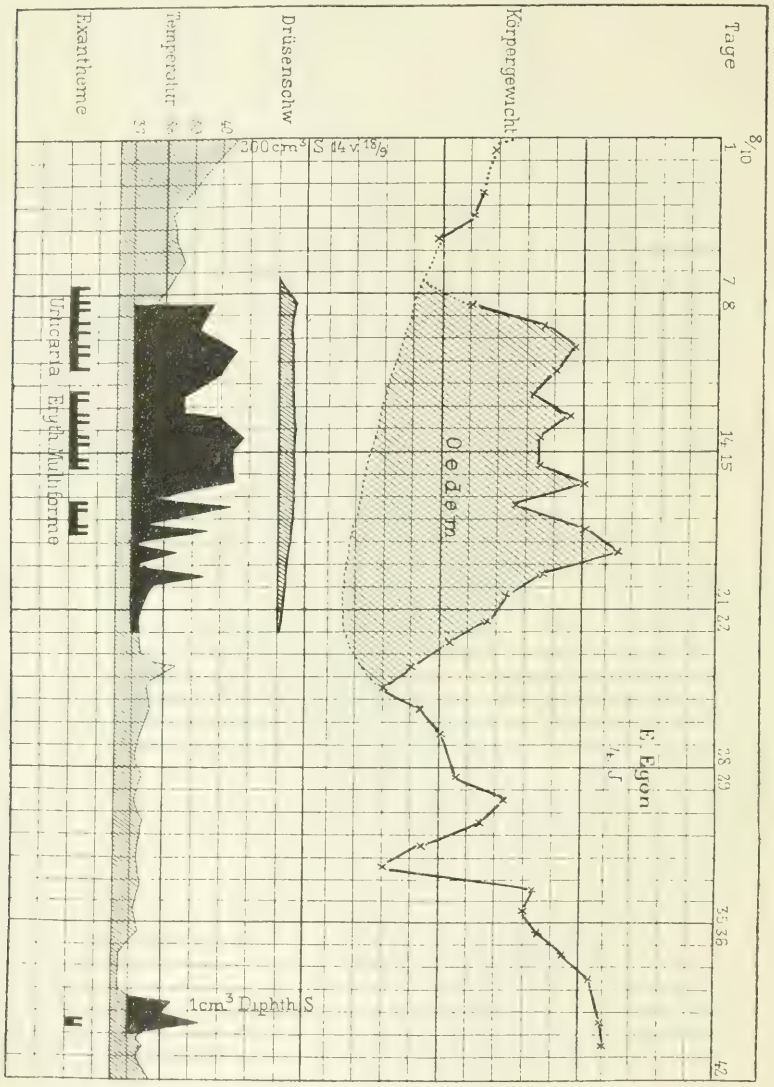
8. Tag. Seit gestern abends Urticaria. Bei der Visite ausgedehnte hellrote Flecke, in deren Mitte Quaddeln zu sehen sind (an den Knien, Händen und Oberschenkeln).

Am Bauche Exanthem, als wenn der Scharlach wieder zum Vorschein gekommen wäre.

Inguinaldrüsen: r. mehrere Bohnen, l. etwas kleinere Drüsen. Mundhöhle blaß. Milz nicht palpabel.

9. Tag. Gestern wiederholt Urticariaeruptionen. Heute noch teils makulös

aussehende und konfluierende Rötungen (namentlich am Rücken), teils frische Urticariaeruptionen in der Gegend der r. Schulter und an der Streckseite des r. Kniegelenkes. Starker Juckreiz. Nachts ruhig. Gesicht deutlich gedunsen. Auch der Handrücken geschwellt. Die Hände leicht cyanotisch.



Kurve XII.

Rechts in inguine fühlen sich die Drüsen sukkulent an, sind überbohnengr., scheinbar etwas empfindlich. Beiderseits springen die Drüsen vor. Konjunktiven blaß. Rachen rein. Milz erreichbar. Füße kalt.

10. Tag. Augenlider stark gedunsen. 1 *kg* Ödeme. Fortwährende Nachschübe von Exanthem mit großen hellroten Höfen. Die Haut ist schmutziggrau

marmoriert. Darauf zeichnen sich die ziegelroten Urticariahöfe von einem anämischen Saum umgeben ab.

39,0—38,0 Inguinaldrüsen bdsts. vorspringend.

11. Tag. 40,2—38,8. Sehr übellaunig. Haut am Stamme schmutzigbraun. Extremitäten gescheckt wie gestern frische Gyri . Drüsen stärker vorspringend.

12. Tag. 39,8—38,0. Nase und Oberlippe leicht geschwellt und gerötet, auf dem unt. Teile der Extremitäten frische Eruptionen von Erythema exsudativum multiforme. Auf der graulividen Haut lichtere ziegelrote, unregelmäßig begrenzte Flächen, deren Zentrum graublau erscheint. Kleinere rote Flecken, mit undeutlichen Färbungen am Körper verteilt. Daneben vielfach Pigmentierungen. In der Schultergegend Blutungen. Hautblutungen durch Druck sehr leicht auslösbar trotz fehlender Hyperämie. Hautgefäße leicht reizbar. Herzaktion frequent. Inguinaldrüsen vorspringend.

13. Tag. 38,6—38,6. Nachts unruhig. Haut scheckig wie gestern. Stellenweise frisches multiformes Exanthem. Rachen blaß.

	rechts	—	links
Axillar	zahlreiche Unterbohnen		Erbsen
Inguinal	wurstartig vorspringend.		

14. Tag. 40,0—38,5. Neue universelle Nachschübe von E. multiforme, besonders stark auf den Extremitäten. Pat. ist sehr grantig.

15. Tag. 40,1—38,1. Nachts ziemlich ruhig. Wenig Appetit. Gesicht, besonders im Bereiche der Augenlider, gedunsen, ca. 1,20 *kg* Ödeme. Im Gesichte rosarote, netzförmige Zeichnung, ähnlich im Bereiche der behaarten Kopfhaut. Auf den Armen mittelfleckiges, vielfach konfluierendes, Erythem. An den Oberschenkeln ähnliche, an den Unterschenkeln und Füßen annuläre Bildungen, wobei der Ring intensiv violett gefärbt erscheint, auf Druck nicht verschwindend. Das Zentrum ist livid, daneben leicht erhabene, ziegelrote Flächen (Erythema multiforme), Zehen livid.

	rechts	—	links	
Axillar	3—4 harte Erbsen			Milz nicht konstatierbar. Cubitaldrüsen nicht tastbar
Inguinal	stark vorspringende Wurst von harten Bohnen		l. etw. kleiner	Rechts in der vorderen Axillarlinie im 3. Intercostalraume 2 erbsengr. Drüsen.

16. Tag. Gestriges kleinfleckiges Exanthem vollkommen verschwunden. An den Extremitäten bräunlich livide, großfleckige Zeichnung (Pigmentierung nach Erythema multiforme). Fuß und Handrücken konfluierend lividbraun. Drüsen wie gestern. 40,5—39,5. Nachts ruhig.

17. Tag. 40,2—37,6. Appetit besser. Abnahme um $^1/_2$ *kg*. Stamm und Kopf frei von Exanthem. Auf den Extremitäten neben lividen Resten frisches Erythema multiforme. Drüsen eher noch größer. Milz nicht tastbar. Gestern trotz hohem Fieber Labilität der Temperatur.

18. Tag. 40,1—37,4. Wieder schlechter. Gestern 4 breiige, dann 4 schleimige braune Stühle. Abends stöhnende, aber nicht beschleunigte Respiration.

Recht hinfällig, müde. Auf den Extremitäten weithin ausgedehnte multiforme Eruptionen, die früheren Pigmentierungen verschwunden. Am Stamme kleinfleckige bis netzförmige hellrote Eruptionen. Lunge ohne Befund. Mundhöhle blaß, Drüsen unverändert. Scrotum leicht ödematös.

20. Tag. 38,1 (0,15 Aspirin, Abendtemperatur 37). Fieberfrei. Nachts zeitweise unruhig. Körpergewicht geringer. Drüsen kleiner. Bläuliche

Exanthemreste. Keine neuen Nachschübe. Im Harne unsichere Spuren von Albumen. Im Sediment keine renalen Bestandteile.

21. Tag. 39,3—37,6. Kein Exanthem. Wohlbefinden. Drüsen fast abgeschwollen.

	rechts	—	links
Axillar	Untererbsen		ebenso am Thorax
Inguinal	Bohnen		Unterbohnen nicht mehr vorspringend.

22. Tag. Axillardrüsen kaum tastbar. In inguine l. Erbsen, r. Übererbsen. 37,8—37,4.

23. Tag. Fieberfrei (ohne Aspirin). Ödeme ausgeschieden. Müde. Appetit besser.

27. Tag. 37,6—36,8. Axillar und Inguinaldrüsen erbsengroß.

31. Tag. Drüsen unverändert. Wohlbefinden.

40. Tag. Gestern 10^h vorm. Injektion von 1 cm^3 Diphtherieserum zur Immunisierung in den r. Unterarm-(Reinjektion). Abends Anschwellung des Armes, 38,1. Bei der Visite ist der rechte Arm von der Mitte des Oberarmes bis zu den Fingern prall geschwellt, diffus gerötet, heiß, aber wenig empfindlich. Umfang des Unterarmes 18 *cm* (gegen 14 *cm* des l. Armes).

Drüsen: Axillar rechts unterbohnengroß! l. Erbsen.

41. Tag. Gestern mittags bis abends Auftreten hochroter, etwa linsengr. Flecken besonders an Brust, Gesicht und Außenseite der Oberschenkel.

Bei der Visite allgemeine Decke normal; der r. Arm prall geschwellt wie gestern, bräunlich-grünlich pigmentiert (an Stelle der gestrigen diffusen Röte).

T. 39,4—37,4.

Axillardrüsen: r. 1 Bohne, 1 Erbse,
l. kaum tastbar.

42. Tag. 37,7—36,8. Noch geringe Schwellung, grüne Verfärbung. Sonst Wohlbefinden.

Axillardrüsen: r. mehrere Erbsen.

An verschiedenen Körperstellen tauchen rasch Urticae auf, um bald wieder zu verschwinden.

Große Erregbarkeit der Hautvasomotoren.

Otto D.

Hier folgte auf eine dreitägige Urticariaperiode ein zweitägiges Stadium morbillöser Eruptionen. Die Krankheitsdauer ist eine kurze, die Ödeme gering. Bemerkenswert ist die Milzschwellung und das Verhalten der Leukocyten.

Otto D. 23./5.—5./7. 1904. Scarlatina Progn. II.

	r.	—	l.
Inguinaldrüsen	Linsen		Erbsen.

24./5. $^1/_2 4^h$ p. m. 200 cm^3 S. Wien Nr. 4 v. 12./II. 1904 rechts.

2. Tag. Injektionsstelle empfindlich. Die Umgebung bis zur Mittellinie weich ödematös.

3. Tag. Injektionsstelle weniger empfindlich.

4. Tag. Injektionsstelle abgeschwollen.

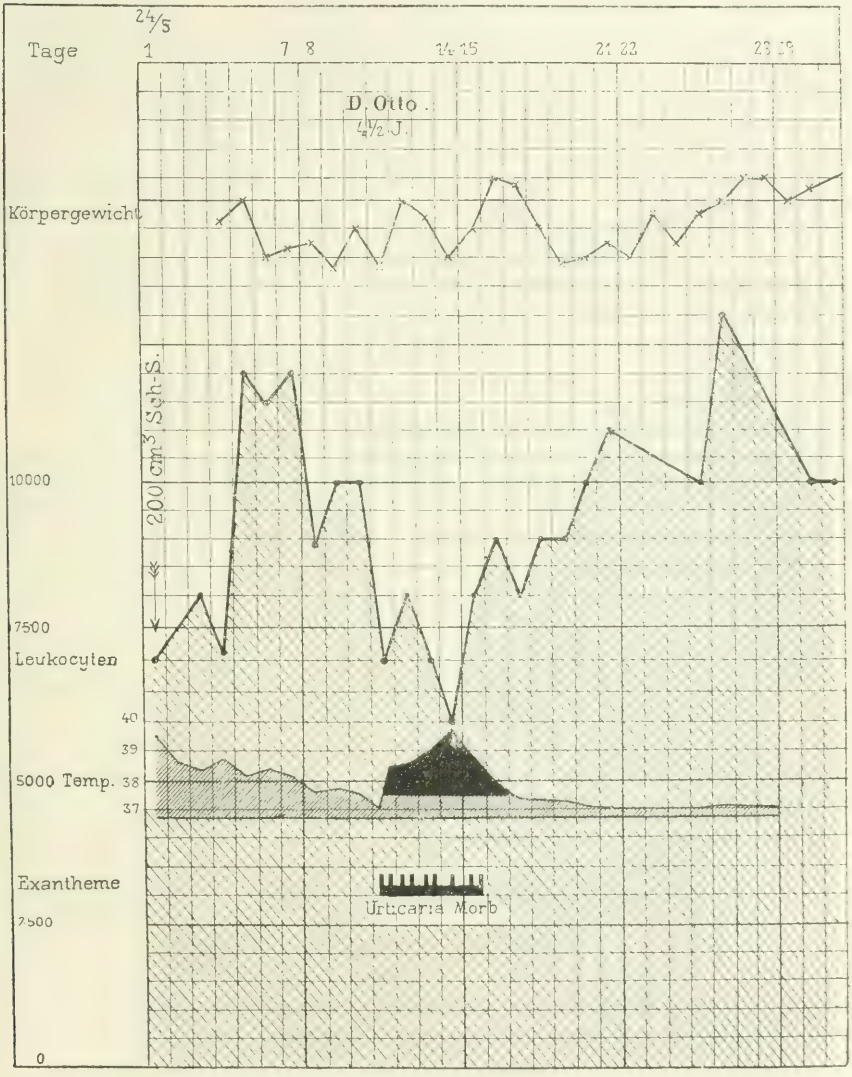
7. Tag. Drüsen unverändert.

8. Tag. Inguinaldrüsen r. > l. zahlreiche Unterbohnen, nicht schmerzhaft.

10. Tag. Inguinaldrüsen bdsts. etwas vorspringend, l. unterbohnengroß, rechts eine überbohnengr. neben Erbsen. Kein deutliches Exanthem.

11. Tag. Heute morgens bisher ohne Fieber universelle bis hellergroße, blasse Urticariaeruption ohne roten Hof, am reichlichsten an der Stirne

Kurve XIII.



in der Umgebung der Injektionsstelle und an den Unterschenkeln. Starker Juckreiz. Drüsen wie gestern. Stimmung weinerlich.

12. Tag. 38,3—37,3. Gestern im Laufe des Tages weitere blasse Urticariaeruptionen. Heute vereinzelte frische Effloreszenzen zerstreut am Körper.

13. Tag. 38,0—38,4. Kein Exanthem.

14. Tag. 39,0—37,7. Drüsen in inguine bis erbsengroß.

15. Tag. 39,4—37,8. Ruhig. Gestern wiederholt Eruption von morbillösem Exanthem an den Wangen, sowie am übrigen Körper, mit vorzüglicher Beteiligung der Extremitäten. Heute frische morbillöse Effloreszenzen im Bereiche der oberen Extremitäten. Kleinfleckige im Bereiche der unteren Extremitäten, wenig Effloreszenzen am Stamme, noch am reichlichsten in den oberen Brustpartien vorne.

Wangen etwas cyanotisch, Gesicht stark gedunsen, an den Unterschenkeln keine nachweislichen Ödeme.

Inguinaldrüsen übererbsengr., etwas vorspringend. Mißlaunig.

Milz stark vergrößert. Breite der Milzdämpfg. 5 *cm*, Länge 12 *cm*, 3 *cm* den Rippenbogen überragend, hart.

Gestern Klage über Schmerzen in Knie- und Fußgelenken. Konjunktiven beiderseits diffus injiziert. Kein Schnupfen.

16. Tag. 38,7—37,3. Gestern kein Exanthem mehr, auch heute Haut blaß. Gesicht weniger gedunsen. Keine Gelenkschmerzen. Conjunctivitis zurückgegangen.

Drüsen gleich. Milz etwas kleiner und weicher.

17. Tag. 38,0—37,3. Gesicht weniger gedunsen. Kein Exanthem.

18. Tag. 37,4—37,2. Haut blaß. Inguinaldrüsen erbsengroß.

24. Tag. Milz hinter dem Rippenbogen.

36. Tag. Gestern abends $^1/_2 7^h$ 200 AE = 1 cm^3 Diserum (Reinjektion). Nach ca. $1^1/_2{}^h$ beträchtliche Schwellung im Bereiche des ganzen l. Vorderarmes; dieselbe besteht heute noch fort. Der Arm zeigt auch etwas erhöhte Temperatur.

38. Tag. Gestern Schwellung geringer, heute nur mehr ganz undeutlich.

39. Tag. Schwellung geschwunden.

Zwei seltenere Exanthemformen wollen wir hier noch gesondert besprechen.

Die erste Gruppe umfaßt die kachektischen Exantheme, die analog aufzufassen sind mit den kachektischen Formen des Masernausschlages. Wir finden sie bei stark herabgekommenen Patienten. Die Effloreszenzen erscheinen dann blaß, gelblich, verwaschen, besonders die der Urticariagruppe angehörigen sind klein, wenig erhaben, der dieselbe sonst umgebende hellrote Hof ist kaum angedeutet.

Durch eine lange Dauer von reichlichen Eruptionen wird auch die Haut eines kräftigen Individuums stark mitgenommen, so daß am Ende einer längeren Serumerkrankung die Effloreszenzen einen ähnlichen Typus zeigen wie die eben genannten kachektischen Formen.

Besonders möchten wir auf einen Erschöpfungszustand der Haut hinweisen, der nach großen Serumdosen ausnahmsweise gefunden wird. Die Haut, erscheint ödematös, unregelmäßig pigmentiert, besonders am Rücken durch den Druck der Unterlage von zahlreichen streifenförmigen Suffusionen durchzogen. Bei Druck treten leicht Blutungen ein. Baginsky spricht von striemenartigen Blutaustritten.

Eine andere Form ist das hämorrhagische Exanthem, welches zu den Seltenheiten gehört.

Elly W., 100 cm^3 Sch. S.

Am 11. Tage post inj. begannen großfleckige Urticariaeruptionen, welche durch 5 Tage andauerten. Schon damals war es auffällig, daß im Anschlusse an die Urticaria graue Pigmentierungen mit zartem, rotem, leicht erhabenen Rande zurückblieben.

Am 17. Tage begannen Eruptionen von braunroten, deutlich erhabenen, bis linsengroßen Effloreszenzen, deren Zentrum dunkelblau verfärbt war. Gleichzeitig bestand hohes Fieber.

Am 18. Tage hatten sich die beschriebenen Effloreszenzen zu bis 3 *cm* durchmessenden Herden ausgebreitet; dieselben zeigten zum Teile bläulichrote, zum Teile schwärzliche Farbe; am Rande einen schmalen hellroten Streifen. Der Stamm war bis auf die unteren Partien des Rückens frei von Exanthem, während die Haupteruption an den Beinen, eine geringe an den Armen erfolgt war. Im Gesichte nur kleine ähnliche Herde. Das Allgemeinbefinden war dabei relativ gut.

Vom 19. Tage an blaßten die Effloreszenzen ab. An Stelle der früheren schwärzlichen Verfärbung trat eine blaßgelbliche. Es hatte sich also nicht so sehr um Extravasationen, sondern um eine Stase gehandelt.

In diesem Falle muß eine familiäre Disposition zu schweren Exanthemformen deswegen angenommen werden, weil die Schwester der Patientin auf Injektion von 200 cm^3 Scharlachserum ebenfalls sehr intensive Serumerscheinungen, wenn auch ohne hämorrhagische Exantheme zeigte.

Über pathologische Befunde der Haut während der Serumexantheme ist wenig bekannt. Am Menschen sind unseres Wissens noch keine diesbezüglichen Untersuchungen angestellt worden, sondern nur an Tieren, bei welchen sich ebenfalls durch Injektion artfremden Serums Exantheme hervorrufen lassen.

Beclère, Chambon und Ménard injizierten Kälbern große Mengen Pferdeserums ($^1/_{100}$ des Körpergewichtes). Vier Kälber erkrankten mit allgemeinen Exanthemen und Fieber, eines zeigte Gelenksaffektionen. Zwei mit Eselserum injizierte Kälber blieben ohne Reaktion. Die Exantheme zeigten urticariellen Charakter oder waren morbillös-papulös mit starker Infiltration der Cutis. Bei der histologischen Untersuchung wurde nichts Charakteristisches gefunden.

Bei Pferden beobachtete Aronson nicht selten nach Injektion von artfremdem Serum allgemeine Eruptionen von Papeln.

Die von Piorkowski als syphilitisches Exanthem gedeutete Papeleruption bei einem Pferde nach Injektion von Blut syphilitischer Menschen fassen wir im Sinne Aronsons als Wirkung artfremden Serums auf. Schütz, welcher exzidierte Hautpartien dieses Pferdes untersuchte, fand hiebei mikroskopisch eine kleinzellige Infiltration der Epidermis und Subcutis mit Verschwinden des Papillarkörpers und Abstoßung der Hornschicht. Die Gewebsspalten der Subcutis waren erweitert.

Die Drüsenschwellungen.

Drüsenschwellungen und Ödeme sind bisher von den Autoren am wenigsten als Symptome der Serumkrankheit beachtet worden.

Zielezinger spricht von Drüsenschwellungen am Halse und hinter den Ohren.

Baginsky fand bei masernähnlichen Exanthemen Drüsenschwellungen am Halse.

Cuyrim beschreibt bei Urticaria mit Gelenksschmerzen allgemeine Drüsenschwellung (Unterkiefer, Nacken, in der Fossa cubiti, in inguine).

Endlich erwähnen auch Adolf und Hartung, später auch Freyberger das Vorkommen von Drüsenschwellungen.

Wir legen dem Symptome aus zwei Gründen große Bedeutung bei:

1. Ist die Schwellung vor allem der regionären Lymphdrüsen eines der konstantesten Symptome der Serumkrankheit.

2. Ist sie prognostisch gut verwertbar.

Von allgemeinem Interesse ist es überdies, daß die regionäre Lymphdrüsenschwellung uns anzeigt, welchem Hautgebiete die einzelnen Lymphdrüsen entsprechen.

Bei Injektion von Serum unter die Bauchhaut schwellen vor allem die Inguinaldrüsen derselben Seite an, bei stärkerer Intensität der Drüsenschwellung auch die Axillar- und die Drüsen in der Gegend der Fossa ovalis. Man kann daraus schließen, daß Drüsenschwellungen in dieser Gegend nicht immer von Veränderungen des Genitales und der unteren Extremitäten abhängig sind.

Die Entwicklung der Drüsenschwellung nach Injektionen größerer Serummengen unter die Bauchhaut verläuft folgendermaßen: Vom 7.—8. Tage nach der Injektion an bemerkt man eine allmähliche Zunahme der Inguinaldrüsen der Injektionsseite. Die früher tastbaren oder linsengroßen Inguinaldrüsen werden erbsen- und bohnengroß, sukkulenter, springen bei Streckung im Hüftgelenke deutlich sichtbar vor.

Zur Zeit des Eintrittes allgemeiner Serumerscheinungen tritt eine weitere rasche Vergrößerung der genannten Drüsen ein: dieselben werden oft dattelkerngroß und darüber, springen dann in toto wulstartig vor. In diesem Stadium sind sie meist spontan und druckempfindlich.

Die Drüsenschwellung nimmt in den ersten Tagen der Allgemeinerscheinungen gewöhnlich noch etwas zu, greift auch auf andere Drüsengebiete über, um in einzelnen Fällen sich bis zu allgemeiner Drüsenschwellung zu steigern. Zunächst sind es, wie oben erwähnt, die Axillar- und Kruraldrüsen derselben Seite, dann diese, sowie die

Inguinaldrüsen der Gegenseite. In manchen Fällen zeigen sich bis erbsengroße, sukkulente Drüschen seitlich am Thorax, endlich können auch die Nackendrüsen und Drüsen hinter der Ohrmuschel an der Vergrößerung teilnehmen.

Die Drüsenschwellung hält bis zum nahenden Ende der Erkrankung an, nur die Empfindlichkeit schwindet früher.

Wenn dann die Drüsen weicher werden, weniger vorspringen und sich verkleinern, so kann man schließen, daß die Beendigung des Krankheitsprozesses nahe bevorsteht.

Die Drüsenschwellung geht somit dem Beginne der Erkrankung voraus und bildet sich vor deren Ende zurück. Darin liegt ihr prognostischer Wert.

Nur ausnahmsweise kommt es unter neuerlicher Drüsenschwellung nochmals zu Krankheitserscheinungen.

Franz K. 5./I.—20./II. 1904. Scarlat. Progn. III.

5. I. 3^h p. m. 200 cm^3 S. S. v. 18. 9. 1903.

Drüsen vor der Injektion:

In axilla Linsen,

in inguine bis Erbsen. Rechts Milz nicht palpabel.

2. Tag. Injektionsstelle schmerzhaft, gegen rückwärts Haut ödematös.

3. Tag. Drüsen gleich. In den nächsten Tagen nichts Besonderes, die Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle schwindet.

8. Tag. Inguinaldrüsen vorspringend r. > l. Rechts 2 zusammen dattelkerngroße Drüsen und eine Bohne, links mehrere Bohnen.

9. Tag. r. — l.

Axillardrüsen Bohne und Linse Erbse.

In Inguine wie am 12. I.

10. Tag. 37,8—37,0. Gestern vormittags Auftreten von Urticariaeffloreszenzen zuerst im Gesichte, später auch am übrigen Körper. Heute fast nichts zu sehen. Fleckige Rötung an der Beugefläche beider Vorderarme. Milz deutlich palpabel 1 *cm* vor dem Rippenbogen.

Drüsen r. — l.

Axilla mehrere Übererbsen.

Inguine deutlich vorspringend, 2 ca. bohnengroße und mehrere Unterbohnen.

Gesicht sieht etwas gedunsen aus.

11. Tag. 37,4—37,4. Gestern Nachschübe von Urticaria. In der Gegend des linken Ellenbogengelenkes eine frische Urtica. Milz =.

12. Tag. Gestern noch Nachschübe von Exanthem. Heute nur links in der vorderen Axillarfalte eine Urtica.

Axillardrüsen: überbohnengroß.

Inguinaldrüsen: stark vorspringend, jederseits eine dattelkerngr. und eine Unterbohne.

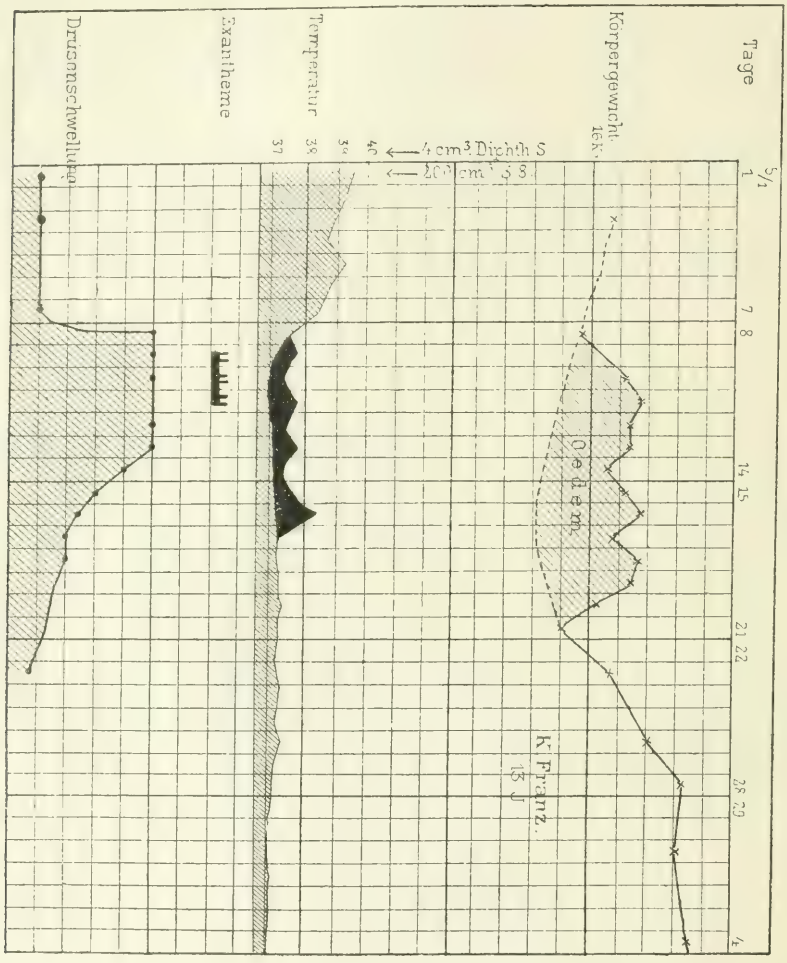
Thorax seitlich: je eine erbsengroße.

Kruraldrüsen: unterbohnengr.

13. Tag: Kein Exanthem, fieberfrei.

14. Tag. 37,9—37,3. Gestern Schmerzen in verschiedenen Gelenken.

Inguinaldrüsen nicht mehr so sukkulent, wenig vorspringend.
Kruraldrüsen bohnengroß, noch prominierend.
15. Tag. Drüsenschwellung in Abnahme.
16. Tag. Inguinaldrüsen weich, nicht vorspringend, unterbohnengroß. Gesicht leicht gedunsen. An den Tibien keine Ödeme.



Kurve XIV.

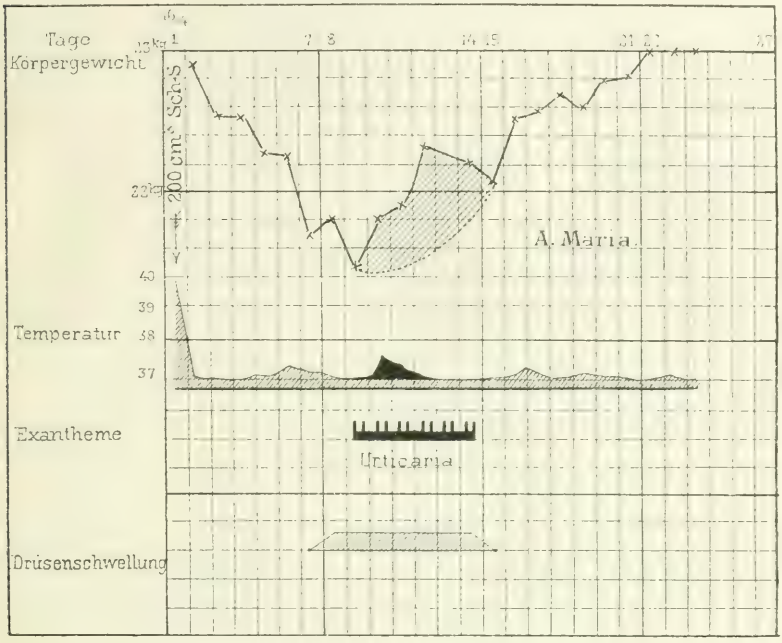
17. Tag. 38,0—37,3. Kein Exanthem. Inguinaldrüsen weich, wie die Kruraldrüsen in Abnahme. Milz kleiner, etwas vor dem Rippenbogen palpabel.

19. Tag. Milz etwas hinter dem Rippenbogen. Inguinaldrüsen unterbohnengroß, weich.

23. Tag. Fieberfrei. Inguinaldrüsen weich, länglich, schmal. In Axilla r. Linsen, l. tastbare, seitlich am Thorax Drüsen nicht mehr palpabel. Wohlbefinden.

In diesem Falle ist eine prognostische Verwertbarkeit der Drüsenschwellung deutlich, weil eine rasche Zunahme derselben 24 Stunden vor der Eruption bemerkbar war, sowie ein Abschwellen vor dem Ende des Fiebers und der Ödeme. Auch hier wie im vorhergehenden Falle findet sich akuter Milztumor parallel mit den Drüsenschwellungen.

Kurve XV.



Marie A. 9 J. 16./4.— 5. 6. 1904.

Sc. II.

Inguinaldrüsen tastbar. 16./4. 10^h abends 200 cm^3 S. 5. in die Bauchhaut rechts.

2. Tag. Injektionsstelle mäßig geschwollen, etw. empfindlich.

3. Tag. Injektionsstelle etw. empfindlich.

4. Tag. Injektionsstelle reaktionslos.

8. Tag. Fieberfrei. Rachen rein. Inguinaldrüsen r. > l. r. spindelförmig, bohnenlang.

10. Tag. Fieberfrei. Gestern nachmittags Auftreten frischer Urticaria-effloreszenzen am Rücken, auch heute einzelstehende am Rücken, und in der Umgebung der Injektionsstelle. Wangen gefleckt. Mäßiger Juckreiz. Drüsen =, nicht empfindlich.

11. Tag. 37,6—37,4. Gestern reichlich Urticaria im Gesichte und an den Extremitäten. Heute nur vereinzelte frische Urticae an den unteren Extremitäten.

12. Tag. Inguinaldrüsen wie am 8. Tag. Fieberfrei. Gestern universelle Urticaria, heute frische Eruptionen, meist linsengroße Effloreszenzen an beiden

Kniegelenken und deren Umgebung, größere Effloreszenzen an der Streckseite der Tibien. Große Quaddeln am dorsum pedis beiderseits. Starker Juckreiz. Rachen blaß.

13. Tag. Fieberfrei. Gestern im Gesichte, Stamm und Oberschenkel Urticaria, heute frische Quaddeln über der Streckseite beider Sprunggelenke und am Handrücken.

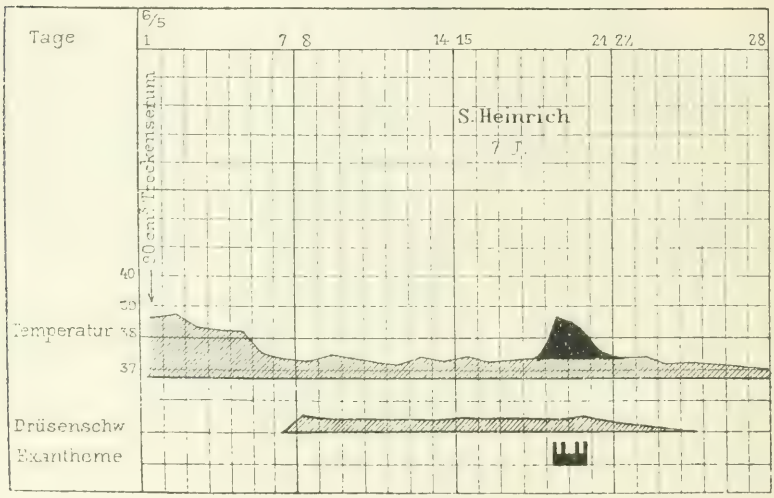
Die Haut an letzterer Stelle durch begleitendes Ödem dicker, die Finger geschwollen, die Beweglichkeit in den Fingergelenken eingeschränkt.

21. Tag. Fieberfrei. Vereinzelte Urticariaquaddeln an den unteren Extremitäten vom Kniegelenke abwärts.

22. Tag. Fieberfrei. Kein Exanthem mehr. Drüsenschwellung hat abgenommen.

Wie wichtig die Drüsenschwellung als Symptom der Serumkrankheit ist, zeigt folgender Fall:

Kurve XVI.



Heinrich S. Sc. II. 6./III. 6^{h} abends 90 cm^3 Trockenserum Höchst. Bei der Aufnahme in inguine mehrere unterbohnengroße Drüsen. Injektion rechts.

Noch am 7. Tage Inguinaldrüsen unterbohnengroß.

8. Tag. R. in inguine bohnengroße, vorspringende Drüsen. Die übrigen Drüsen gleich.

12. Tag. Drüsen in inguine noch etwas sukkulenter, auch die Lymphdrüsen in der Fossa ovalis erbsengr. r. > l. Kein Exanthem.

14. Tag. Drüsen in inguine andauernd sukkulent vorspringend, etwas überbohnengr.

17. Tag. Fieberfrei. Drüsen =. Kein Exanthem.

19. Tag. Heute nachts unruhig. Juckreiz. Morgens universelles kleinmakulopapulöses Exanthem, bei der Visite solches am Rücken, namentlich an der l. Körperhälfte an der Beugefläche der oberen Extremitäten.

20. Tag. Drüsen in inguine r. bohnengr. sukkulent, l. überbohnengr. 38.5—38.2. Nachts sehr unruhig, weinerlich, aufgeregt. Gestern noch Nachschübe von kl. makulopapulösem Exanthem, heute blasse Reste. Drüsen =. Nachmittags Exanthemnachschübe.

21. Tag. Haut blaß.

25. Tag. Drüsen in inguine bohnengroß, nicht mehr sukkulent, wenig vorspringend. Wohlbefinden.

Hier würde, nach dem Auftreten des Exanthems zu schließen, die Serumkrankheit erst am 18. Tage post inject. beginnen. Wir sehen jedoch, daß schon vom 7. Tage p. i. an die Drüsen an Größe zunehmen und sich durch länger als eine Woche auf Bohnengröße halten; erst dann kommt es unter Fieber zu Exanthemeruptionen. Die Drüsenschwellung und die übrigen Krankheitssymptome schwinden gleichzeitig.

Dieses späte Einsetzen des Fiebers und der Exantheme ist für die Frage der Inkubationszeit von Wichtigkeit.

Wann sollen wir den Beginn der Erkrankung ansetzen? Auf den Beginn der Drüsenschwellung (7. Tag) oder auf den 18. Tag p. i., als den Eintrittstag von Fieber und Exanthemen?

In dieser Schwierigkeit der Bestimmung des Krankheitsbeginnes liegt teilweise die Erklärung für die schwankenden Angaben der Autoren über die Dauer der Inkubationszeit.

Weniger häufig als Drüsenschwellungen ist eine nachweisliche Vergrößerung der Milz, welche meist nur einige Tage andauert. Wir verweisen auf Fall Franz K. (p. 45), Marie A. (p. 47) sowie Kurve XVII.

Die Drüsenschwellung kann endlich auch das einzige Symptom der Serumkrankheit darstellen.

Leopold F. $10^1/_2$ J. 1904/V. 17. (569).

Sc. II.

10./4. 200 cm^3 S. 6 v. 10., II. rechts.

Injektionsstelle anfangs etwas empfindlich.

Inguinaldrüsen bei der Aufnahme: schmal länglich, spindelförmig.

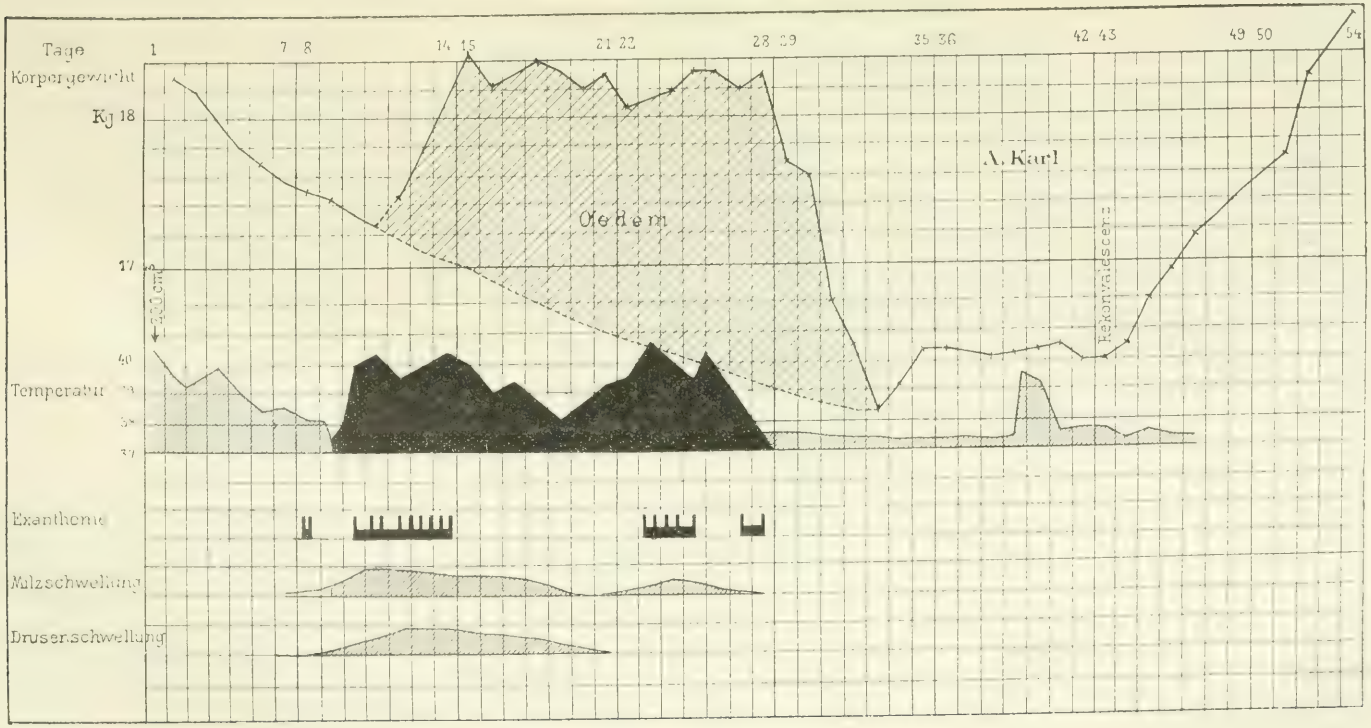
Vom 5. Tage an zeigt sich Schwellung der Inguinaldrüsen, die bis zum 11. Tage fortschreitet. Vom 14. Tage an Abnahme der Schwellung. Kein Fieber, kein Exanthem.

Über die pathologischen Befunde der unter dem Einflusse der Serumkrankheit bestehenden Lymphdrüsen hat sich schon Gaston Poix dahin ausgesprochen, daß sich neben beträchtlicher Vergrößerung parenchymatöse Veränderungen finden.

Unseres Wissens sind Befunde am Menschen überhaupt nicht erhoben worden.

Czeczowiczka (Zeitschrift für Heilkunde, 1903) hat Kaninchen mit Ziegenserum behandelt und die inneren Organe histologisch bearbeitet.

Kurve XVII.


Tage
1
7 8
14 15
21 22
28 29
35 36
42 43
49 50
54
Körpergewicht
Kg 18
17
40
Temperatur
Exantheme
Milzschwellung
Drüsenschwellung
Oedem
A. Karl
Rekonvalescenz

Er fand konstant in Follikel und Marksubstanz der Lymphdrüsen Zellhaufen, welche bei schwacher Vergrößerung deutlich gelb erscheinen und bei starker Vergrößerung erkennen lassen, daß die gelbe Färbung durch reichliche Körnchen und spärliche Tröpfchen bedingt ist, welche, in Zellen (vergrößerten Lymphocyten und geschwollenen Endothelzellen) eingelagert, dieselben dicht erfüllen. Die Körnchen färben sich mit Sudan III scharlach- bis orangerot, mit Osmiumsäure aber unregelmäßig.

Czeczowiczka rechnet diese Substanz in die Gruppe der Lipochrome.

Im übrigen ergab sich kein auffälliger Befund an den Lymphdrüsen. Bisweilen waren die Lymphsinus erweitert.

Ähnliche Anhäufungen von Lipochrom fand der Autor neben Verfettung in der Leber, und zwar in präformierten Hohlräumen der interacinösen Septen, die Lymphräumen entsprechen dürften, während Arterien, Venen und Gallengänge, sowie Leberblutkapillaren frei von solchen Veränderungen waren.

In der Milz fand Czeczowiczka viel Pigment und im Bereiche der Malpighischen Körperchen Lipochromanhäufungen, in den Nieren fettige Degeneration.

Das Knochenmark erscheint zellreich, oft lymphoid, in den Knochenmarkzellen finden sich reichlich Kernteilungsfiguren.

Leukopenie.

Die Bedeutung der Leukocyten für die Vorgänge im erkrankten Organismus läßt es der Mühe wert erscheinen, zumindest die grobe Methode der Leukocytenzählung bei der Serumkrankheit anzuwenden.

Die Autoren, die bisher nach Seruminjektionen Leukocyten zählten, beschränkten diese Untersuchung auf die ersten Tage nach der Injektion, also auf die ersten Tage der Inkubationszeit. Diese Zählungen verfolgten meist den Zweck, um die Beeinflussung der Leukocytenzahl bei einer mit Serum behandelten Erkrankung zu studieren.

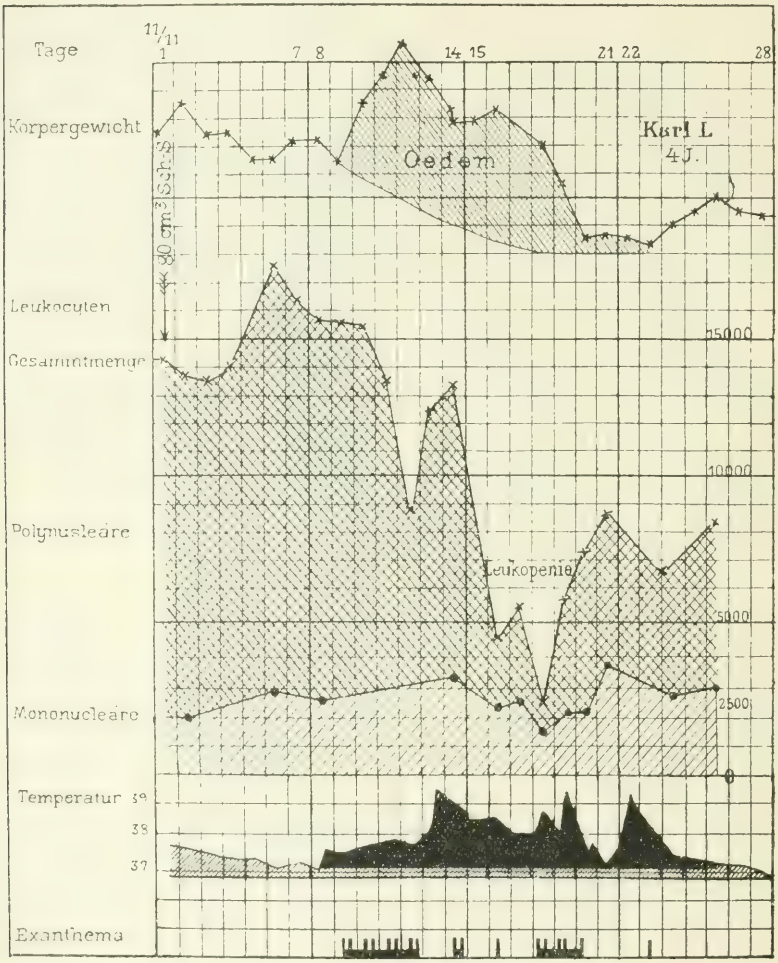
Uns interessierte speziell die Leukocytenkurve während der vollen Serumreaktion, weshalb wir die tägliche Leukocytenzählung durch 2—3 Wochen fortsetzten. Für die Vornahme dieser Zählungen sind wir Herrn Dr. Eugen Fromm zu bestem Danke verpflichtet.

Bei einigen Fällen fanden sich keine irgendwie verwertbaren Zahlenveränderungen.

Die Fälle, bei denen überhaupt bedeutendere Zahlenveränderungen eintraten, zeigten ein übereinstimmendes Verhalten.

Im Inkubationsstadium steigt die Leukocytenzahl mäßig an, um plötzlich mit dem Eintritt der Serumerscheinungen beträchtlich abzusinken.

Kurve XVIII.



Die Leukocytenkurve gelangt zu einem Tiefpunkte, von welchem sie sich gegen Ende der Serumerscheinungen zu normalen Werten erhebt.

Der Krankheitsverlauf bei Karl L. wurde schon früher (p. 14) ausführlich dargestellt.

Hier wollen wir auch die Ergebnisse der Leukocytenzählung besprechen, welche bei diesem Falle Dr. v. Reuß in dankenswerter Weise ausgeführt hat.

Tage nach der Injektion	Gesamtzahl	davon Lymphocyten		Anmerkung
		absolute Zahl	in %	
1. Tag.	14.100	—	—	
2. „	13.980	2.100	15	
3. „	13.620	—	—	
4. „	14.000	—	—	
6. „	17.640	3.000	18	
7. „	16.120	—	—	
8. „	15.340	2.800	15	
9. „	15.480	—		
10. „	15.580		—	
11. „	13.620	—	—	
12. „	8.030!	—	—	Erster Abfall.
13. „	12.500	—	—	
14. „	13.420	3.600	27	Einkernige Formen, auffallend viele große mononukleäre Zellen mit breitem Protoplasma. Ihre Kerne zeigen manchmal Einschnürungen, Biskuitformen; hie und da diffuse Färbung des Protoplasmas (Türksche Flüssigkeit).
16. „	4.620!	2.340	49,5	Leukopenie, relative Lymphocytose.
17. „	5.500	2.820	54	Relativ zahlreiche große mononukleäre, etwa 0,9 %; eosinophile Zellen spärlich.
18. „	2.530!	1.639	65	Lymphocytose noch ausgeprägter; darunter auch größere Formen mit breitem Protoplasma, das sich zum Teil homogen basophil zeigt; die übrigen meist polynukleäre Formen mit neutrophilen Granulis. Außerdem einkernige, neutrophile Granula zeigende Leukocyten und Übergangsformen. Ganz vereinzelte Eosinophile.
19. „	5.840	2.240	38,5	Die Zunahme gegen gestern erfolgt auf Grund der Zellen mit neutrophiler Granulation. Im Trockenpräparate sieht man, daß die gewöhnlichen polynukleären Leukocyten in verhältnismäßig geringer Zahl vorhanden sind. Relativ zahlreich finden sich großkernige Leukocyten, letztere erscheinen bald rundlich, bald länglich, bald nierenförmig. Das Protoplasma weist in der Mehrzahl basophile, vereinzelt auch neutrophile Granulation auf.

Tage nach der Injektion	Gesamtzahl	davon Lymphocyten		Anmerkung
		absolute Zahl	in %	
20. Tag.	7.140	2.180	30·5	Die eigentlichen Lymphocyten sind dabei fast in der Minderzahl. Reichlich große und Übergangsformen. Die Zahl der polynukleären ist seit gestern gestiegen, die Zunahme erfolgt fast nur durch sie. Für morgen ist auf Grund der zahlreichen Jugendformen ein weiteres Steigen zu erwarten.
21. „	8.820	ca. 4.400	50	Darunter nur eine 50% ordentliche polynukleäre. Alles übrige einkernig, u. zw. zum geringen Teil Lymphocyten, meist große Formen mit großem runden oder länglichem Kern.
25. „	6.680	2.280	43	Nur mehr leichte polynukleäre Leukopenie.
27. „	8.120	3.020	37	Unter den Einkernigen findet man zum größten Teil Lymphocyten, keine großen Formen, doch noch viele Übergangsformen.

Wir finden also, daß der große Absturz der Leukocytenzahl fast ausschließlich auf Verminderung der polynukleären Zellen beruht: ihre Zahl sinkt von 14.640 am 6. Tage post injection. auf 880 am 18. Tage ab. Die darauf wieder eintretende Vermehrung der Gesamtzahl erfolgt durch Bildung neuer polynukleärer Elemente, deren Erscheinen durch Jugendformen angekündigt wird.

Die mononukleären erweisen sich auf den ersten Blick als ziemlich gleichbleibend. Bei genauerer Betrachtung sehen wir aber auch bei ihnen Veränderungen vor sich gehen.

Es erscheinen mit dem Beginne der relativen Lymphocytose viele große mononukleäre Zellen mit breitem Protoplasma, sowie Übergangsformen, die sich mit Wiederanstieg der Leukocytenkurve verlieren.

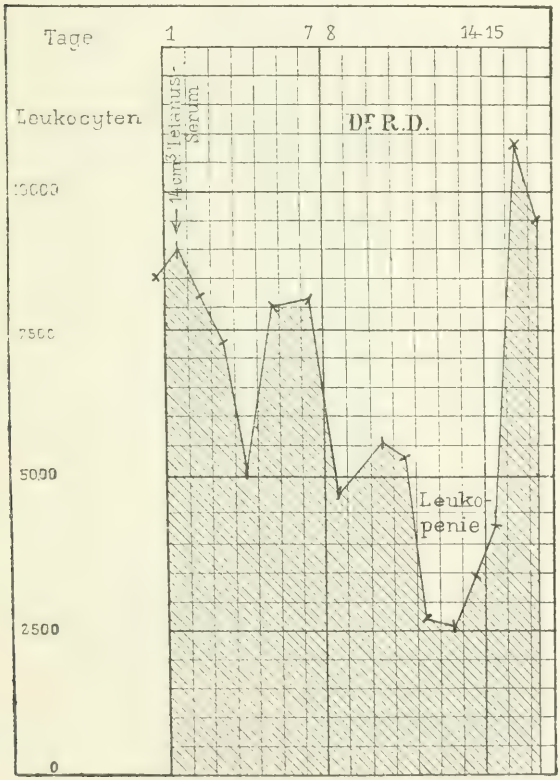
In einem Falle konnten wir die eigentümliche Beobachtung machen, daß die Leukopenie das einzige objektive Symptom der Serumkrankheit darstellte.

Dr. R. Dehne. Gesamtzahl der Leukocyten nach Injektion von 14 cm^3 Antitetanusserum:

Vor d. Inj.	8.500
Tag d. Inj.	9.000
2. Tag	8.200
3. „	7.400
4. „	5.000

5.	Tag	7.600	
7.	„	8.200	
8.	„	4.800	
9.	„	5.200	
10.	„	5.500	
11.	„	5.400	
12.	„	2.600	
13.	„	**2.500**	Gelenkschmerzen, abends Fiebergefühl
14.	„	3.300	Krankheitsgefühl
15.	„	4.400	
16.	„	11.000	gesund
17.	„	9.000.	

Kurve XIX.

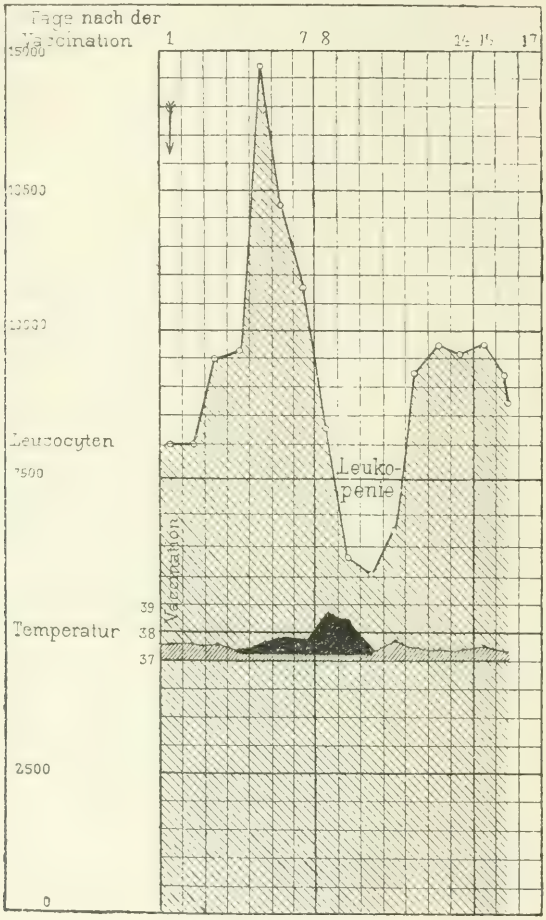


Subjektiv war gleichzeitig lebhaftes Krankheitsgefühl und Mattigkeit vorhanden. Der Fall betraf einen Kollegen, welcher sich zu Versuchszwecken 14 cm^3 Tetanusantitoxin injiziert hatte. Deshalb können wir auch die subjektiven Symptome klinisch verwenden.

Dieser subjektive Symptomenkomplex mag namentlich bei Kindern häufiger vorkommen, als wir nachweisen können.

Ob die Leukopenie kausal mit den subjektiven Erscheinungen zusammenhängt, darüber erlauben wir uns kein Urteil.

Kurve XX.



Dieses Verhalten der Leukocytenkurve erinnert außerordentlich an die Leukopenie im Stadium des Exanthems bei Masern, Blattern und Impfung. Um die Ähnlichkeit zu illustrieren, diene folgende Kurve, deren Zahlen wir der schönen Arbeit Sobotkas entnehmen.

Bei der Reinjektion finden wir das Verhalten der Leukocytenkurve geändert. (Seite 102.)

Das Auftreten von Präzipitin im Blute des Injizierten und

den Zusammenhang zwischen Präzipitinbildung und Serumkrankheit besprechen wir im letzten Teile. (p. 107.)

Der Verlauf der Leukocytenzahl nach Injektion von Pferdeserum beim Kaninchen hat Dr. Lazar bestimmt. Er war so liebenswürdig, uns die Resultate seiner Zählungen zur Publikation zu überlassen.

Datum	Tag nach der Injektion	Kan. 28 Leukocyten	Präzipitin	Kan. 18 Leukocyten	Präzipitin	Kan. 13 Leukocyten	Präzipitin	Kan. 20 Leukocyten	Präzipitin
23./4.	—	9400		18600		9700		8900	
25./4.	—	9800		10200		9100		13200	
27./4.	—	9900		26400		12200		9000	
29./4.	2.	10400	0	23000	0	12000	0	13400	0
1./5.	4.	10000	0	19600	0	11800	0	**5100**	0
3./5.	6.	**6700**	0	**9400**	Sp.	**6300**	0	5000	+
4./5.	7.	5400	—	9100	—	7400	—	5200	
5./5.	8.	5500	+	—	—	7000	+	3400	
6./5.	9.	7900		14200	+	7500		6400	
7./5.	10.	7900		14000		11000		4500	
8./5.	11.	—		9000		—		3600	
9./5.	12.	7500		10000		12900		6600	
11./5.	14.	7800		11900		8000		4800	
14./5.	17.	7600		—		10500		7200	

Die Kaninchen 28, 18, 13 und 20 erhielten, nachdem durch 3 Zählungen vor der Injektion ihre Mittelzahlen gefunden waren, am 28./4. 1903 je $\frac{1}{100}$ ihres Körpergewichtes Pferdeserum. Von nun an wurde ungefähr jeden Tag Blut entnommen und neben der Leukocytenzählung der Gehalt an Präzipitin und präzipitabler Substanz bestimmt. Die letzten negativen und das erste positive Ergebnis der Präzipitinprüfung ist neben der Leukocytenzahl vermerkt.

Der Leukocytenabfall tritt hier früher ein als beim Menschen: bei 3 Kaninchen am 6., bei einem schon am 4. Tage. Er führt nur bei Kaninchen 20 zu sehr tiefen Werten (3400), während Kan. 28, das die regelmäßigsten Zahlen gibt, ein Absinken von 10.000 auf 5400 zeigt.

Das Präzipitin erscheint 1—2 Tage nach dem Leukocytenabfall, eine Tatsache, welche auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Erscheinungen schließen läßt.

Gelenkerscheinungen.

Hartung zählt unter 2073 Fällen von Serumkrankheit 140 mal = 1·9% Gelenkschmerzen; unter 4358 Fällen der Sammelforschung über das Diphtherieserum finden sich in knapp 1% der Fälle Gelenkschmerzen.

Gelenkaffektionen sind also bei Serumkrankheit nicht gerade häufig, ebenso die rheumatoiden Muskelschmerzen, über welche besonders von Erwachsenen im Verlaufe der Serumkrankheit geklagt wird.

Die Gelenkserkrankung, die, wie schon Hartung bemerkt, auffällig häufig die Metacarpophalangealgelenke, in zweiter Linie Hand- und Kniegelenke betrifft, ist durch starke spontane, bei Bewegung und Berührung an Intensität noch zunehmende Schmerzhaftigkeit charakterisiert. Diese Schmerzhaftigkeit steht in auffallendem Gegensatze zum negativen objektiven Befund.

In einigen Fällen der Literatur wird von nachweislicher Exsudation in die Gelenkhöhle gesprochen, das Gelenk fühlte sich heiß an, die Patella ballotierte. Wir haben keinen derartigen Fall beobachtet.

Gerade aus dem negativen objektiven Befunde muß man schließen, daß die Schmerzhaftigkeit und überhaupt die ganze Gelenksaffektion eine andere pathologisch-anatomische Grundlage hat als der acute Gelenksrheumatismus.

Beim Menschen liegen wegen der Gutartigkeit der Erkrankung keine anatomischen Untersuchungen vor. Beclère, Chambon und Ménard fanden beim Kalbe, trotz anscheinender starker Gelenkschmerzen, weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen, insbesondere keinerlei Schwellung.

Da die Schmerzhaftigkeit der Gelenke mit Eruptionen von Exanthem zusammenfällt, so haben wir die Vermutung, daß sich vielleicht am synovialen Überzug der Gelenkskörper ähnliche Vorgänge abspielen wie an der äußeren Haut.

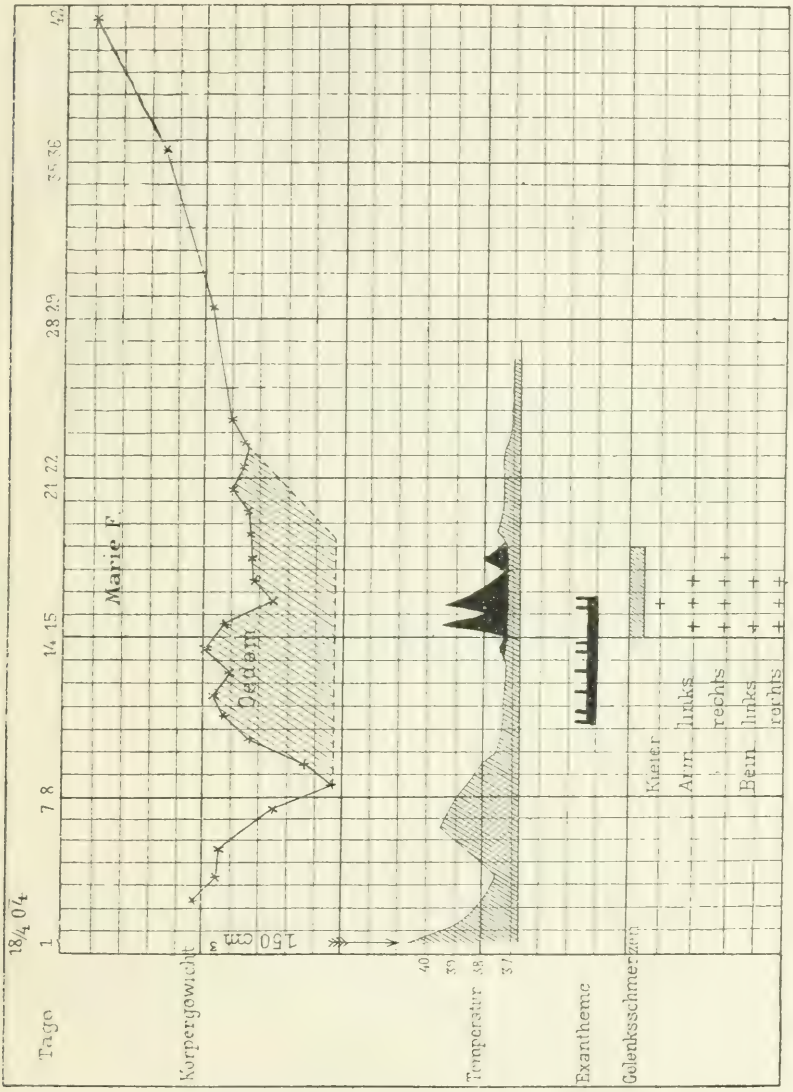
Niemals sahen wir Vereiterung eines Gelenkes, auch keine nachträglichen Funktionsstörungen, ebensowenig Komplikationen von seiten des Endo- oder Perikards.

Die Schmerzhaftigkeit der Gelenksaffektion macht dieselbe zu einem der unangenehmsten Symptome der Serumkrankheit, insbesondere wenn mehrere Gelenke betroffen sind; das einzig Tröstliche dabei ist die Gutartigkeit des Prozesses und sein rasches Schwinden.

Salizylpräparate haben keinen Einfluß auf den Prozeß, man kann auf ihre Anwendung ruhig verzichten. Subjektiv am angenehmsten werden kühlende Umschläge mit Burowscher Lösung empfunden.

Der folgende Fall zeigt in der zweiten Woche nach der Injektion eine Reihe von Urticariaeruptionen, welche mit Ödemen, aber nicht mit Fieber verbunden sind. Dann, am 15. Tage, tritt hohes Fieber auf,

Kurve XXI.



gleichzeitig damit setzen Gelenkschmerzen ein, die in raschem Wechsel sämtliche Gelenke durcheilen und ausnahmsweise sogar die Kiefergelenke betrafen, so daß das Kauen erschwert war. Nur ein undeutliches Erythem begleitete die Periode der Gelenksaffektion, daneben bestand Milzschwellung.

Marie F. 8 J. 18. 4.—29. 5. 1904.

Sc. III 150 cm^3 S. 5. Wien v. 12. 2. Injektion 18./4. 9^h abends, rechts.

Inguinal Drüsen beiderseits über Hirsekorngroß.

Bis zum 28./4. nichts Besonderes.

12. Tag. 37,4—37,3. Gestern nachmittags Eruption von Urticariaquaddeln zerstreut am ganzen Körper, heute kein Exanthem bis auf 3—4 Urticariaefloreszenzen unterhalb der r. Leistenbeuge, parallel derselben angeordnet.

Inguinaldrüsen rechts größer als links, aber noch unterlinsengroß.

13. Tag. 37,4—37,3. Noch vereinzelte Urticarianachschübe.

14. Tag. Vereinzelte Urticaria. Heute frische Effloreszenzen an der Stirne. Blasse Exanthemreste an den unteren Extremitäten.

15. Tag. Drüsen gleich. Fieberfrei, nur an der Stirne und im Gesichte gestern Urticaria.

16. Tag. Gestern nachmittags plötzlich Einsetzen intensiver Schmerzen in Hand- und Fußgelenken. Aufsetzen war unmöglich. Nachts schlaflos. Temp. 7^h abends 39,2. Gesicht deutlich gedunsen. Wangen fleckig gerötet. Konjunktiven injiziert. Beim Kauen Schmerzen in beiden Kiefergelenken. Heute Schmerzen in linken Hand- und Fingergelenken und den Gelenken des linken Beines. Keine Temperaturdifferenz zwischen r. und l. Keine sichtbare Schwellung. Drüsen in inguine: rechts unter Linsen, l. tastbar, beiderseits empfindlich. Vorne an der Brust undeutliche Flecken. Milz deutlich etwas vor dem Rippenbogen tastbar, hart. Herzaktion erregt. Töne rein.

17. Tag. 39,3—38,4. Gestern Urticaria im Gesichte und starke Schmerzen in verschiedenen Gelenken. Heute kein Exanthem. Schmerzen nur mehr im l. Arm.

Inguinaldrüsen weniger empfindlich.

18. Tag. 38,0—37,1. Keine Schmerzen mehr.

19. Tag. 38,0—37,2. Wohlbefinden.

20. Tag. Fieberfrei.

Ödeme und Albuminurie.

In üblicher Weise stellen wir diese Symptome nebeneinander, ohne damit sagen zu wollen, daß wir die Ödeme als eine Folge der Nierenerkrankung ansehen. Im Gegenteile, gerade bei der Serumkrankheit wird es klar, daß Ödeme und Nierenerscheinungen koordinierte Krankheitssymptome darstellen.

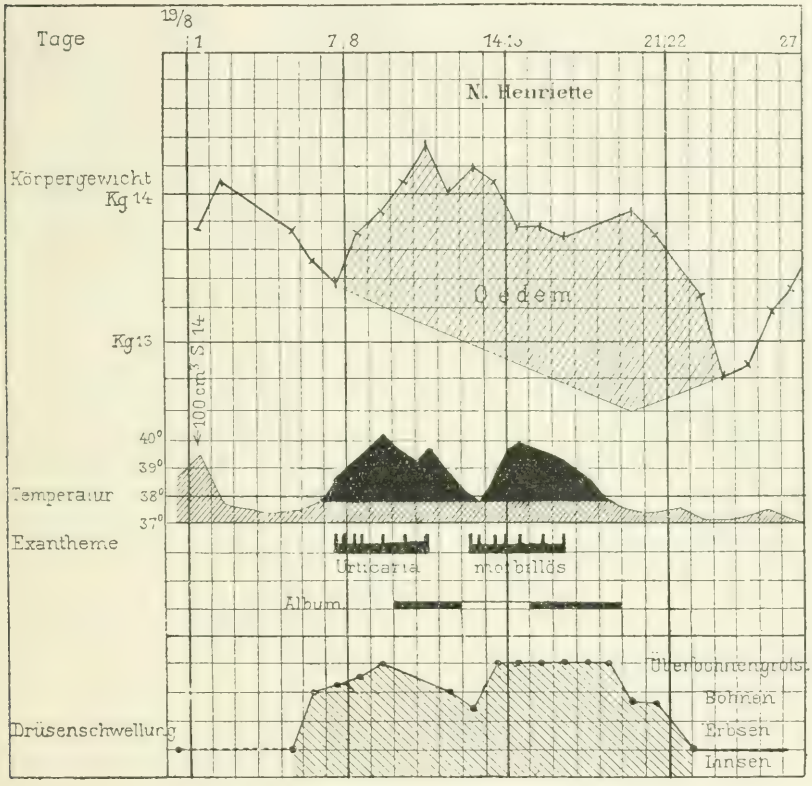
Die Ödeme im Verlaufe der Serumkrankheit sind eine fast regelmäßige Erscheinung, während Albuminurie nur selten zur Beobachtung gelangt.

Die Ödeme verhalten sich in bezug auf ihre Lokalisation ähnlich den nephritischen. Wir sehen die Schwellungen vor allem im Gesichte, erst in zweiter Linie an den abhängigen Körperpartien. Sie sind daher sicher keine Stauungsödeme.

Die Feststellung der Menge der Ödeme erfolgt am besten mittels der Wage nach dem Vorschlage v. Pirquets, der dasselbe Verfahren bei Nephritis zuerst anwendete.

Der Vorteil dieser Methode liegt erstens darin, daß man die absolute Menge der Ödeme annähernd bestimmen kann, daß weiters auch geringe Grade von Ödem, die dem Auge entgehen können,

Kurve XXII.



objektiv feststellbar sind. Die Wägungen erfolgen täglich zur gleichen Morgenstunde.

Zur Verwertung der daraus angelegten Kurve machen wir die wohlbegründete Annahme, daß bei fieberhaften Prozessen mit Herabsetzung der Eßlust eine allmähliche Körpergewichtsabnahme zu erwarten ist. Sehen wir, daß trotz genannter Momente das Körpergewicht ansteigt, so schreiben wir diese Zunahme nicht einem Ansatze von Körpereiweiß, sondern von Ödem zu. Aus zwei aufeinanderfolgenden Wägungen kann man noch keinen diesbezüglichen sicheren Schluß ziehen, sondern erst

die Berücksichtigung der ganzen Gewichtskurve berechtigt zu deren Verwertung.

An folgendem wird das Gesagte an Klarheit gewinnen:

Henriette N. erhält am 19./8. 1903 100 cm^3 S. 14.

Das Körpergewicht beträgt 14,10 *kg*. In den ersten Tagen des Scharlachs sinkt das Körpergewicht allmählich bis auf 13,40 *kg*.

Nun setzen hochfieberhafte Serumerscheinungen ein; zahlreiche Urticariaeruptionen folgen einander, auch die anderen Symptome kommen zur Beobachtung.

Es wäre zu erwarten, daß unter dem Einflusse dieser Erkrankung durch Eiweißzerfall eine weitere allmähliche Körpergewichtsabnahme zustande kommt, die vielleicht parallel der in der ersten Woche nach Kupierung des Scharlach Prozesses erfolgten Körpergewichtsabnahme vor sich geht. Danach sollte das Körpergewicht auf zirka 12,60 *kg* sinken. Statt dessen erhebt sich das Körpergewicht von 13,40 auf 14,40.

Dabei finden wir in der Krankengeschichte notiert, daß das Gesicht, insbesondere die Augenlider, durch viele Tage stark gedunsen aussahen.

Wir beziehen nun diese Differenz zwischen supponierter und wirklicher Körpergewichtskurve auf Ödem und haben wenigstens eine ungefähre Vorstellung über die Menge desselben. Es dürfte im angeführten Falle zirka 1,80 *kg* betragen haben.

Mit dem Rückgange der Serumsymptome sehen wir, daß das Körpergewicht mehr weniger rasch auf sein wahres Niveau sinkt, die Ödeme sind ausgeschieden worden, sind auch nicht mehr kenntlich, und nun kommt es nach Erreichung eines Tiefpunktes zu neuerlichem Anstieg der Gewichtskurve, nunmehr durch reelle Zunahme an Körpersubstanz bedingt. (A. Karl, Kurve p. 50.)

Die Dauer der Ödeme entspricht also der Dauer der Erkrankung; die Abnahme der Ödeme ist prognostisch in ähnlicher Weise verwertbar wie die Abnahme der Drüsenschwellung.

Wenn es überhaupt zu Albuminurie als Ausdruck der Nierenreizung kommt, so tritt dieselbe erst einige Tage nach dem Einsetzen der Ödeme auf. Die Autoren, welche sich bisher mit der viel umstrittenen Frage der Albuminurie nach Seruminjektion beschäftigten, suchten das Eiweiß gleich nach der Injektion oder in den ersten Tagen. Man findet es aber erst auf der Höhe der Serumkrankheit, in der 2. bis 3. Woche post injectionem. Der Eiweißgehalt überstieg in unseren Fällen niemals $^1/_{4}{}^0/_{00}$. Im Sedimente sieht man freie rote Blutkörperchen und hyaline Zylinder. Der Blutgehalt ist stets so gering, daß er makroskopisch nicht kenntlich ist.

Eine hämorrhagische Nephritis, wie sie Freymann, sowie Guinon und Rouffillage, als durch Serum bedingt, beschreiben, haben wir niemals gesehen. Wir befinden uns diesbezüglich in Übereinstimmung mit allen übrigen Autoren.

Angesichts des Umstandes, daß die Heilserumtherapie hauptsächlich bei Diphtherie und von uns auch bei Scharlach angewendet wurde, also bei Erkrankungen, die für sich zu schweren Nierenveränderungen führen können, muß man in der Verwertung von Ödemen und Nierenveränderungen doppelte Vorsicht walten lassen.

Aus der klinischen Betrachtung der Symptome ergeben sich genug differentialdiagnostische Momente, welche eine Abgrenzung gegenüber Diphtherie und Scharlach erlauben.

Die Diphtherie verläuft selbst bei schweren Nierenveränderungen ohne Ödeme; letztere treten nur bei Herzschwäche auf und tragen dann den Charakter der Stauungsödeme (von Pirquet).

Die Symptome einer Nierenreizung bei Diphtherie treten fast immer bereits in den ersten Tagen der Erkrankung ein, verlaufen wohl auch mit geringer Sedimentbildung und Blutabscheidung, zeigen aber häufig einen wesentlich höheren Eiweißgehalt.

Übrigens hat die Abgrenzung zwischen Albuminurie nach Serum von der diphtherischen wenig praktische Bedeutung, da infolge der geringen Serummenge bei Behandlung der Diphtherie eine Albuminurie durch Serum kaum vorkommt.

Anders verhält es sich bei den großen Serummengen, die wir bei Scharlach anzuwenden pflegen.

Hier ergibt sich häufiger die Frage, ob Ödeme und Harnbefunde ihre Ursache im Serum oder im Scharlach haben.

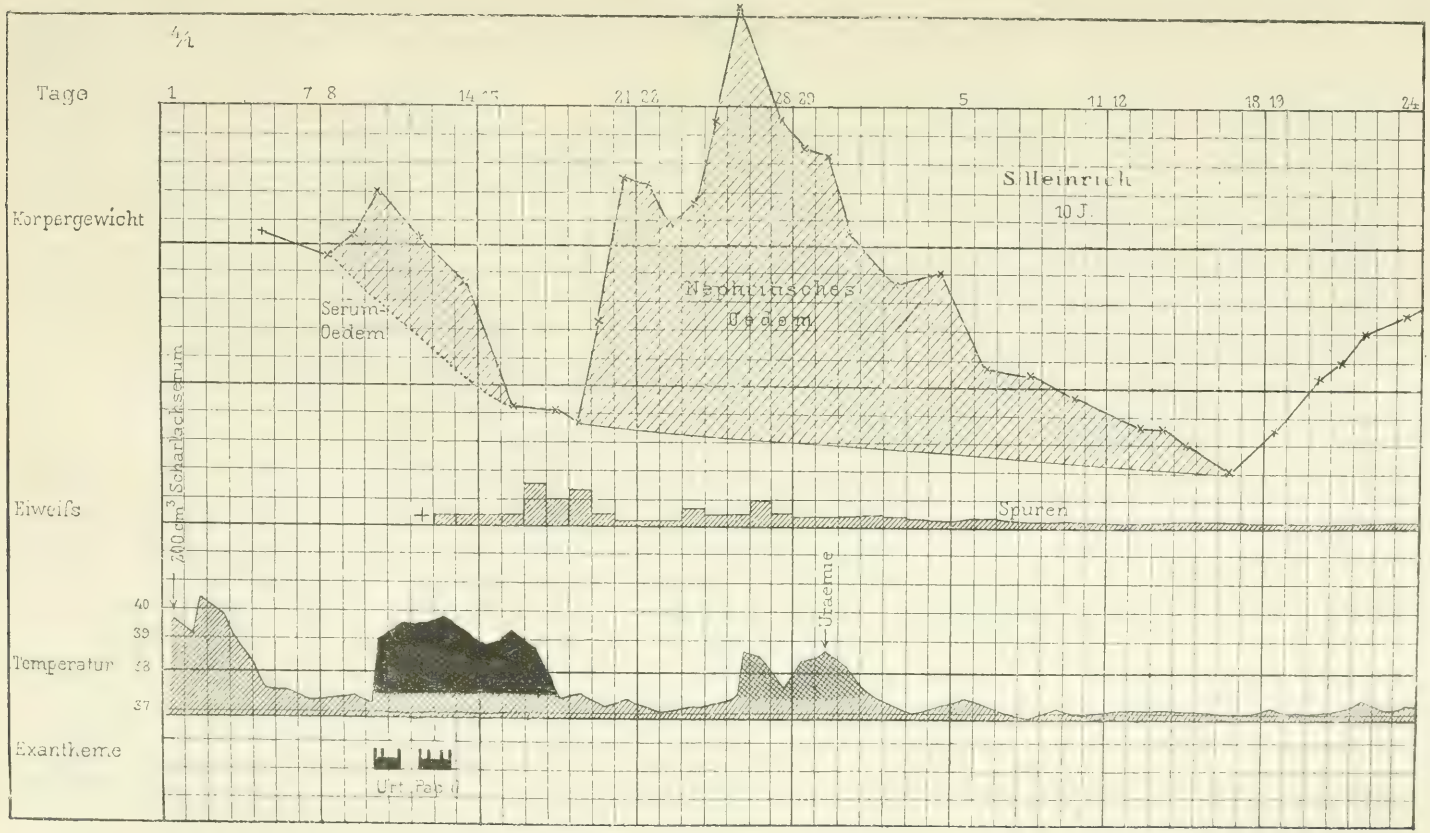
Ödeme ohne Harnbefunde zur Zeit der vollen Serumreaktion kann man fast mit Sicherheit auf Serum beziehen. Die einfache Scharlachwassersucht, die Quinke bei einigen kachektischen Kindern fand, gehört gewiß zu großen Seltenheiten.

Unter zirka 500 Fällen von Scharlach der letzten 2 Jahre, bei denen genaue Körpergewichtsbestimmungen durchgeführt wurden, haben wir keinen derartigen Fall gesehen. Überdies treten die Serumödeme ungefähr um eine Woche früher auf als die Ödeme bei Scharlachnephritis.

In den selteneren Fällen, wo neben Ödemen auch Harnbefunde zu verzeichnen sind, erleichtert uns neben dem zeitlichen Eintritte das Sediment die Differentialdiagnose. Reichlicher Blut- und Eiweißgehalt, massiges Sediment spricht mit Sicherheit für Scharlachnephritis.

Ebenso beweisen urämische Symptome und hochgradige Ödeme den scarlatinösen Charakter des vorliegenden Prozesses; denn die

Kurve XXIII.



4/1
Tage
1
7 8
14 15
21 22
28 29
5
11 12
18 19
24
Korpergewicht
S. Heinrich
10 J.
Serum-Oedem
Nephritisches Oedem
Eiweifs
Spuren
200 cm³ Scharlachserum
Uraemie
40
39
Temperatur
38
37
Exantheme
Urt. Pac. 0

Ödeme der Serumkrankheit halten sich in mäßigen Grenzen, urämische Erscheinungen kommen niemals vor. Ansammlung von Ödemflüssigkeit in der Pleura oder im Peritoneum haben wir nie beobachtet; ebensowenig ist eine Hypertrophie des linken Ventrikels jemals zu konstatieren, der Blutdruck ist nicht wesentlich beeinflußt.

Wir haben einige Fälle gesehen, wo im Verlaufe der Serumkrankheit und der dadurch bedingten Ödeme und Albuminurie echte Scharlachnephritis eintrat. An dem folgenden Falle können wir zeigen, daß sich dieser Eintritt manchmal deutlich markiert. (Kurve XXIII.)

Nach Injektion von 200 cm^3 Pferdeserum wegen Scharlach beginnt am 10. Tage unter Anstieg des Körpergewichtes die Serumkrankheit. In den ersten zwei Tagen erscheinen mit hohem Fieber urticarielle Effloreszenzen, die in weiterer Folge makulopapulösen Platz machen. Die Ödeme sind auch dem Auge kenntlich.

Das Ödem verliert sich mit dem Fieber. Plötzlich erscheint Eiweiß in größerer Menge (über 1‰) am 17. Krankheitstage, 2 Tage später erhebt sich die Körpergewichtskurve steil, um nach Verlauf einer Woche das Minimalgewicht um fast 3 kg zu übertreffen. Von nun an allmähliches Absinken des Körpergewichtes und des Eiweißes.

Es kennzeichnet sich also der Eintritt des nephritischen Ödems durch einen intensiven Anstieg des Körpergewichtes und Einsetzen von reichlicher Eiweißausscheidung.

Heinrich S. 10 J. 4./I.—13./III. 1904.

Mittelschwerer Scharlach, mäßige Rachenaffektion. 200 cm^3 S. 12. am 4./I. 11^h nachts, rechts.

Drüsen	rechts	—	links
Axillar		Unterlinsen	
Inguinal	Erbsen		Unterbohnen.

2. Tag. Injektionsstelle und deren Umgebung geschwollen, außerordentlich empfindlich. Nach rückwärts und oben eine halbkugelige, ca. kindskopfgroße Schwellung.

3. Tag. 40,2—38,2. Das Scharlachexanthem nahm im Laufe des Tages an Deutlichkeit zu, ist noch heute am Rücken lebhaft rot und kleinfleckig zu sehen, am übrigen Körper sind die Effloreszenzen undeutlicher.

Nachts unruhig, Phantasieren. Heute frisch. Rachen weniger geschwollen. Tonsillen belagfrei. Injektionsstelle weniger geschwollen, doch empfindlich. Milz palpabel.

4. Tag. 39,0—38,0. Nachts noch unruhig, heute morgens viel frischer. Exanthem ist meist stark abgeblaßt, beginnende zarte Schuppung. Drüsen =. Rachen blässer, abgeschwollen. Isthmus faucium doppelt so breit wie bei der Aufnahme. Milz unter dem Rippenbogen palpabel.

5. Tag. 38,2—37,2. Zarte Schuppung. Reste von Exanthem.

6. Tag. Inguinaldrüsen untererbsengroß und länglich.

8. Tag. Haut blaß, fieberfrei.

9. Tag. Starke Schuppung an der Innenseite des linken Oberarmes, geringere rechts. An den schuppenden Stellen finden sich dichtstehende

lebhaftrote, etwas erhabene, nicht juckende Effloreszenzen Serumexanthem, Rachen blaß.

10. Tag. 37,6—37,3. Am Rücken an der Innenfläche beider Oberarme bis zum Ellbogen herab, l. > r. mittel- bis großfleckige lebhaft rote, deutlich erhabene Effloreszenzen, links zu großen Flächen konfluierend, weniger lebhaft rote und lockerer stehende Effloreszenzen an den unteren Partien des Rückens.

	rechts	—	links
Axillar	Übererbsen		Bohne
Inguinal	zahlreiche Unterbohnen.		

11. Tag. 39,0—38,0. Gestern nachmittags Auftreten von kleinfleckigen lockerstehenden, lebhaft roten etwas erhabenen Effloreszenzen am Stamme, sowie dichtstehenden bis linsengroßen makulopapulösen Effloreszenzen an den Unterschenkeln und Fußrücken. Die Effloreszenzen auch heute noch deutlich, lebhaft rot. Vereinzelte Flecken auch an den Oberschenkeln und Streckseite der Oberarme. Die gestern beschriebenen Effloreszenzen abgeflacht und etwas blässer. Gesicht frei von Exanthem, leicht gedunsen.

12. Tag. 39,4—38,6. Gewichtszunahme um 450 *g*. Gesicht deutlicher gedunsen, Ödem der Handrücken, Effloreszenzen an den gestrigen Stellen blasser, dafür frische Flecken im Gesichte. Dichtstehendes, mehr papulöses Exanthem an der Streckseite und Innenfläche der Unterschenkel und Fußrücken, sowie an der Streckseite der oberen Extremitäten von der Mitte des Oberarmes bis zum unteren Ende des Vorderarmes. An vielen Stellen ähnliches Bild wie bei Erythema exsudativum multiforme durch Abblassen der zentralen Partien.

	rechts	links
Axillar	mehrere Übererbsen	Haselnuß
Inguinal	— bdsts. Bohnen vorspringend, nicht schmerzhaft.	

13. Tag. 39,4—39,2. Außer etwas Mattigkeit keine wesentlichen subjektiven Beschwerden, nachts wenig Schlaf. Gestern Nachschübe von Exanthem, die heute abgeblaßt sind. Frische Effloreszenzen an Handrücken und Streckseite der Vorderarme bis zu deren Mitte, sowie an den Streckseiten der Finger. Die Effloreszenzen sind makulo papulös von stecknadelkopfgr. bis über linsengroß. Viele Effloreszenzen, im Zentrum blasser und flacher. Ähnliche frische Effloreszenzen spärlich an der Haut über der Patella. Gesicht gedunsen. Drüsen =. Gewichtsabnahme.

14. Tag. 39,7—39,0. Gestern und heute matter wie sonst. Nachts unruhig. Schmerzen in der linken Seite. Gestern Nachschübe von Exanthem. Heute morgens keine frische Effloreszenzen. Universelle Schuppung.

	rechts und links	
Axillar	Erbsen	Drüsen überall weniger sukkulent,
Inguinal	schmale Überbohnen	springen in inguine nicht mehr
	mehrere Bohnen	so vor.

15. Tag. 39,0—38,5. Nachts schlaflos, heute noch matt. Körpergewichtsabnahme, kein Exanthem. Gesicht weniger gedunsen.

Inguinaldrüsen weicher, kleiner, kaum mehr vorspringend.

16. Raunzig, in der Nacht Bauchschmerzen, kein Exanthem. Schuppung geringer. Gesicht weniger gedunsen. Körpergewichtsabnahme. Abdomen überall druckempfindlich.

17. Tag. 39,1—38,4. Etwas ruhiger. Klagt noch über Bauchschmerzen Kein Exanthem. Schleimhäute anämisch.

Inguinaldrüsen nicht mehr vorspringend. R. 1 Unterbohne, sonst beiderseits kleine längliche Drüsen, nicht schmerzhaft.

18. Tag. 38,8—37,6. Gegen Abend wieder Bauchschmerzen. Haut blaß, kein Exanthem. Gesicht nur ganz wenig gedunsen. Inguinaldrüsen bis Übererbsen, weich. Milz 1 *cm* hinter dem Rippenbogen.

19. Tag. 37,4—37,0. Gesicht blaß, kaum mehr gedunsen.

20. Tag. 37,5—37,0. Kein Exanthem. Appetit besser.

21. Tag. Fieberfrei.

Inguinaldrüsen übererbsengr.

23. Tag. Herzaktion etwas arhythmisch.

24. Tag. Im Harn bis gestern noch Eiweiß in Spuren. Heute Urin 550 rötlich, viel Sediment absetzend. Patient ist sichtlich matter. Keine sichtbaren Ödeme. Körpergewichtszunahme. Herzaktion arhythmisch, langsam. Töne rein.

25. Tag. Harnmenge 500. Körpergewichtszunahme um 550 *g*. Harn trüb mit reichlich blutigem Sedimente. Dieses enthält rote Blutkörperchen, zahlreiche Epithelien vorzüglich der Niere, epitheliale und granulierte Zylinder in mäßiger Reichlichkeit. Auch auf den Zylindern hie und da Auflagerungen von roten Blutkörperchen.

26. Tag. Urinmenge 550, rötlich braunes Sediment.

27. Tag. Gestern im Gesichte kleinfleckiges Exanthem, von dem heute nur links blaßrote Flecken sichtbar sind. Lebhaft rote Effloreszenzen an der Streckseite beider oberen Extremitäten, sowie an den unteren Extremitäten. Drüsen =.

28. Tag. 38,5—38,4. Gestern nachmittags fleckige Rötung am ganzen Körper, heute Haut blaß.

29. Tag. 37,6—38,2. Keine subjektiven Klagen. Gesicht deutlich gedunsen. Auch an der übrigen Haut bleiben Fingereindrücke bestehen. Harn: 350 (sp. G. 1017). Dunkelrotbraunes Sediment absetzend. Herzdämpfung nicht verbreitet. 1. Herzton etwas geräuschartig.

30. Tag. 37,6—37,5. Nachts sehr unruhig. Klagen über Bauchschmerzen. Nasenbluten, heute früh matt, Brechreiz. Nahrungsaufnahme gering. Harn 450 (sp. G. 1015).

31. Tag. Gestern tagsüber matt, nachmittags starrer Blick, zeitweise verworren. Puls nicht auffällig gespannt. Einmal Erbrechen.

Um $^1/_2 9^h$ abends Einsetzen von urämischen Krämpfen mit Bewußtlosigkeit, vorzügliche Beteiligung der r. Körperhälfte. Unkoordinierte Bewegungen des Bulbus. Die Krämpfe waren tonisch-klonisch. Pupillen weit reaktionslos. Puls 150 ungemein gespannt. Alle Gefäße klopften sichtbar.

Gleich nach dem Einsetzen der Krämpfe Venaesektio an der l. vena mediana cubiti. Entleerung von 150 cm^3 dunkeln Blutes. Die Krämpfe lassen schon während der Venaesektio nach. Das Bewußtsein bleibt noch bis Mitternacht getrübt, darauf freieres Sensorium. Patient verlangte zu trinken.

Bis $^1/_2 4^h$ morgens unruhig, dann ruhiger Schlaf.

38,6—37,8. Harn 500 (sp. G. 1019) trüb, rötlichgelb.

Patient ist heute noch recht matt. Sensorium frei. Herzdämpfung etwas nach links verbreitert. Spitzenstoß im 5. Intercostalraume in der Mammillarlinie Töne rein.

32. Tag. 38,0—37,4. Tagsüber lustig. Nachts ruhig. Gewichtsabnahme. Harn 300, weniger bluthältig.

34. Tag. Fieberfrei.

35. Tag. Reichliche Diurese.

37. Tag. Gesicht blaß, Harn reichlich, enthält Spuren von Eiweiß.

46. Tag. Verbreiterung des Herzens zurückgegangen. Fortschreitende Rekonvaleszenz.

Es ist naheliegend, daß wir uns eine Vorstellung zu machen versuchten, welche Bedeutung den Ödemen im Verlaufe der Serumkrankheit zukommt.

Wir sehen dieselben als ein primäres Krankheitssymptom, analog den Exanthemen und den Drüsenschwellungen, an und nicht als eine sekundäre Schädigung, bedingt durch Stauung oder Niereninsuffizienz. Dafür spricht z. B. schon der innige Zusammenhang zwischen Urticaria und Ödem, wie er am deutlichsten bei Eruption von urticariellen Effloreszenzen im Gesichte zu beobachten ist.

Garnier und Sabaréanu haben gefunden, daß zur Zeit der eitrigen Einschmelzung der Blatternefflorescenzen ein Anstieg des Körpergewichtes stattfindet. Die beiden Autoren sind der Ansicht, daß diese Körpergewichtssteigerung durch das lokale entzündliche Ödem, das zum Ablaufe der Reaktion gehört, bedingt und zur Heilung notwendig ist.

Das Ödem bei Serumkrankheit fassen wir insoweit ähnlich auf, als wir die Ödeme als Begleiterscheinungen der in der Haut sich abspielenden Vorgänge ansehen.

Verhalten der Schleimhäute.

Die Schleimhäute sind an der Serumkrankheit nur ganz ausnahmsweise beteiligt. Das Freibleiben der Mund- und Rachenschleimhaut ist, wie wir sehen werden, differentialdiagnostisch gegenüber Scharlach und Masern zu verwerten.

Eine Angina, welche auf Serum zu beziehen wäre, haben wir trotz aufmerksamer Beobachtung im Gegensatze zu Hartung niemals konstatieren können.

Mya beschrieb, daß bei Diphtherie zur Zeit der Serumreaktion Kinder, welche wegen kruppöser Symptome injiziert worden waren, neuerlich Erscheinungen von Larynxstenose darboten, deren Ursache er in einem subglottischen Ödem erkannte.

Es stellt sich der Zusammenhang in der Weise vor, daß die durch den diphtheritischen Prozeß geschädigte Kehlkopfschleimhaut zur Zeit der Serumerscheinungen zum Auftreten von Schwellungszuständen prädisponiert sei.

Ein Fall von subglottischem Ödem unserer Beobachtung sei hier angeführt:

Leopoldine H., 4 Jahre, wurde am 9. 10. 1902 unter schweren kruppösen Erscheinungen aufgenommen und sofort intubiert. Injektion von 1500 AE (8 cm^3). Vom 13./10. an hält das Kind ohne Tuben aus, doch bestehen noch bis zum 19./10. leichte Stenosenerscheinungen.

21./10. (12 Tage nach der Injektion) nachmittags Klagen über Schmerzen in den Fingerspitzen und Füßen, bald darauf Auftreten eines morbillenähnlichen, lebhaft roten Erythems besonders an den Beinen. Temperatursteigerung auf 37,9.

Gleichzeitig begann das Kind bellend und heiser zu husten, zeigte wieder leichte Einziehungen, welche aber nicht so stark waren, daß eine Intubation notwendig geworden wäre.

22./10. 38,1. Gelenkschmerzen. Exanthem im Abblassen. Husten lockerer als gestern. Von da an rasches Verschwinden der Erscheinungen.

Dagegen fanden wir nicht selten, daß gleichzeitig mit anderen Serumerscheinungen Zeichen einer diffusen Bronchitis und mehrtägige, in einzelnen Fällen blutige Durchfälle auftraten.[1] Bei der Bronchitis läßt sich, wie schon Hartung betont, der kausale Zusammenhang mit Serum nicht erweisen, dagegen scheint uns dieser für die blutigen Diarrhöen sehr wahrscheinlich.

Rhinitis und Conjunctivis haben wir nie sicher auf das Serum beziehen können, dagegen beobachteten wir zweimal gleichzeitig mit Hauteruptionen linsengroße, leicht gerötete Erhebungen der Conjunctiva bulbi.

Das Allgemeinbefinden.

Wir haben bereits davon gesprochen, daß in leichten Fällen der Serumkrankheit das Allgemeinbefinden auffallend wenig gestört zu sein pflegt. Das gute Allgemeinbefinden steht häufig im Gegensatze zu den hohen Temperaturen.

Unruhe, weinerliche Stimmung, leichte Reizbarkeit — Cnyrim spricht in seinem Falle von Symptomen der Neurasthenie — kommen recht häufig vor. Erbrechen ist schon eine Seltenheit.

Nur bei langer Dauer der Erkrankung tritt große Mattigkeit, Appetitlosigkeit, in schwersten Fällen auch beträchtliche Prostration auf.

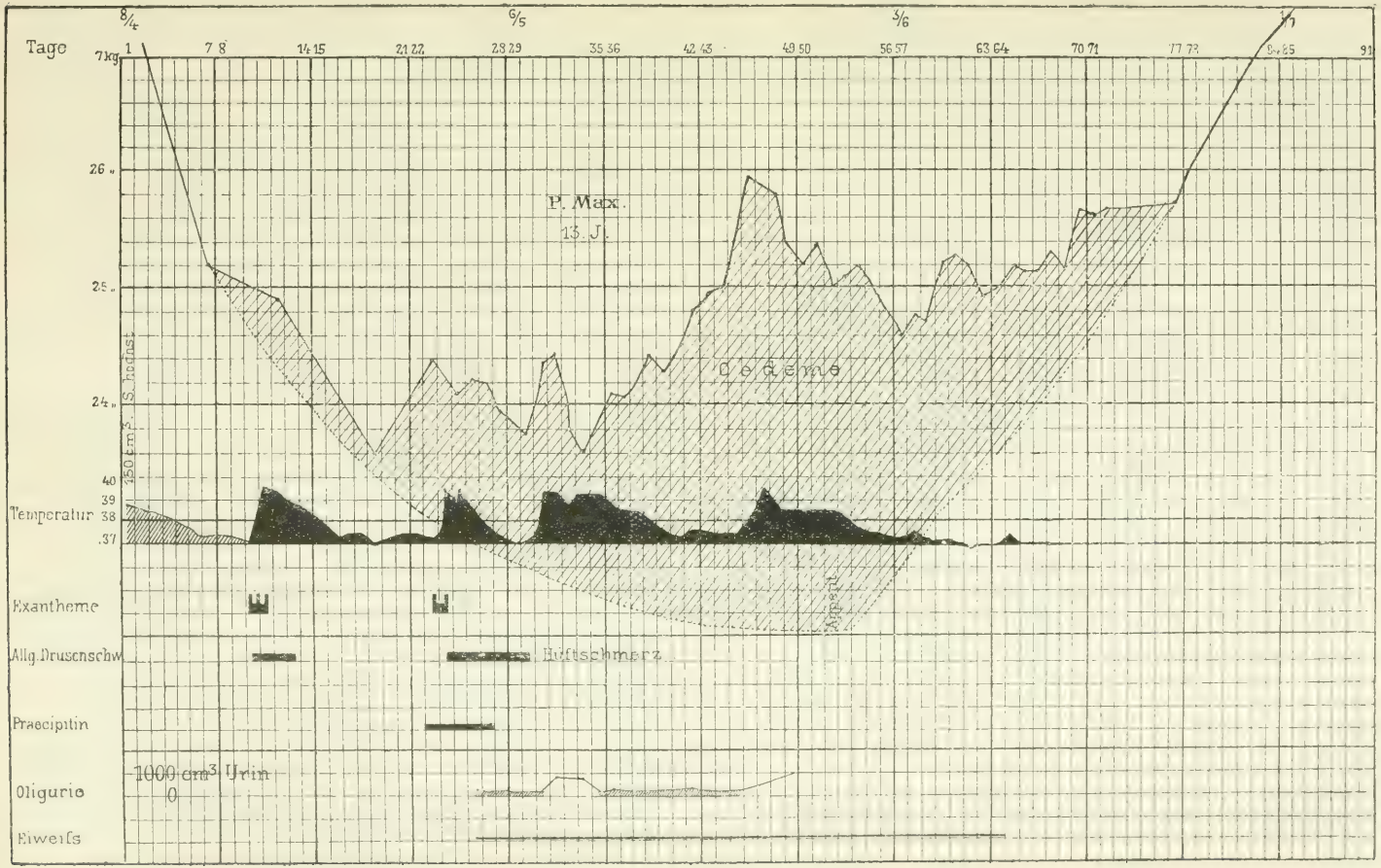
Im Zusammenhange mit der geringen Nahrungsaufnahme magern solche Patienten stark ab, was insbesondere nach Schwinden der Ödeme kenntlich wird. Diese Gewichtsverluste sind der Einbuße am Körpergewichte analog, welche im Anschlusse an Seruminjektionen bei Versuchstieren auftritt.

Jedoch selbst in extrem schweren Fällen ist von direkter Lebensgefahr keine Rede.

Der schwerste Fall, den wir beobachtet haben, ist der folgende:

[1] Siehe Josef W., p. 32, am 21. Tage, Egon E., p. 39, am 18. Tage.

Kurve XXIV.



Tage
8/4
6/5
3/6
1/7
1
7 8
14 15
21 22
28 29
35 36
42 43
49 50
56 57
63 64
70 71
77 78
84 85
91
7 kg
26 „
25 „
24 „
150 cm³ S. höchst
40
39
38
37
Temperatur
P. Max.
13. J.
Oedeme
Appent
Exantheme
Allg. Drusenschw.
Hüftschmerz
Praecipitin
Oligurie
1000 cm³ Urin
0
Eiweifs

Hier sehen wir in der 2., 4., 5. und 7. Woche p. inj. Fiebersteigerungen auftreten, welche untereinander ähnlich sind:

Plötzlicher Anstieg, remittierendes Fieber mit lytischem Abfalle.

Mit der 1. und 2. dieser Perioden sind Exantheme und allgemeine Drüsenschwellungen verbunden, Spuren von Eiweiß begleiten die 2.—4. Periode.

Die Ödeme erstrecken sich über den ganzen Verlauf der Perioden. Zur Zeit des Fiebereintrittes kommt es zu verstärkter Retention von Flüssigkeit. Die größte Ödemmenge sehen wir gleichzeitig mit der 4. Fieberperiode. Von da an erfolgt Ausscheidung der Ödeme, welche erst in der 10. Woche einer vollständigen Rekonvaleszenzzunahme weichen.

Im Sinne der Alten müßten wir dieses Krankheitsbild von neun wöchentlicher Dauer zu den „chronischen Erkrankungen mit Ausgang in Heilung“ rechnen.

Wir hätten also eine chronische Erkrankung durch eine einmal eingeführte, nicht vermehrungsfähige Ursache vor uns.

Das Eigentümliche liegt darin, daß *eine* Injektion die Wiederholung von 4 ähnlichen voneinander abgrenzbaren Krankheitsperioden verursachen kann. Die prinzipielle Bedeutung dieser Beobachtung wird dadurch nicht herabgesetzt, daß solche Fälle zu den Ausnahmen gehören.

Wir legen auf die Bezeichnung „chronisch“ keinen besonderen Wert, da wir von diesem Falle bis zu kurzdauernden Fällen alle Übergänge gesehen haben.

Differentialdiagnose.

Die Ähnlichkeit der Exantheme der Serumkrankheit mit Scharlach, Masern und toxischem Exanthem gibt häufig zu differentialdiagnostischen Erwägungen Veranlassung.

Überdies kommen wir oft in die Lage zu entscheiden, ob isolierte Symptome wie Fieber, Eiweiß, Ödeme durch das Serum bedingt sind.

Zur Injektion gelangen ja fast immer — mit Ausnahme der Immunisierung — kranke Individuen und die primäre Erkrankung wird durch die spezifische Behandlung nicht vollständig kupiert.

Vor allem darf man nicht in den Fehler verfallen, in jedem Falle unerklärter Fiebersteigerung um die Zeit der Serumerscheinungen ich mit dem Gedanken zu begnügen, das Fieber sei dem Serum zuzuschreiben.

Differentialdiagnostisch am wichtigsten sind wohl Scharlach und Masern.

Baginsky, Monti und Hartung haben bereits diesbezüglich wichtige Unterscheidungsmerkmale angegeben. Wir legen Wert auf folgende Momente, die für Serumkrankheit sprechen:

1. Die Zeit des Auftretens des Exanthems (7—14 Tage p. inject.).

2. Erstes Auftreten der Effloreszenzen in der Umgebung der Injektionsstelle.

3. Regionäre Drüsenschwellung.

4. Völliges Fehlen von Schleimhauterscheinungen.

Durch den letzten Punkt ist die Abgrenzung gegen Masern leicht: das Fehlen der Koplikschen Flecke, der Coryza und Conjunktivitis gibt genügend Anhaltspunkte.

Am schwierigsten ist die Entscheidung gegenüber Scharlach zu treffen, sie ist manchmal unmöglich.

In vielen Fällen klären uns erst die Ausbreitung der Infektion auf andere Kinder, Auftreten charakteristischer Schuppung oder hämorrhagische Nephritis darüber auf, daß das vermeintliche scarlatinforme Exanthem eigentlich Scharlach war. Leiner hat solche Fälle beschrieben.

Dadurch veranlaßt, haben einige Autoren die Existenz eines scarlatiniformen Exanthems bei Serumkrankheit überhaupt in Frage gezogen. Wir haben Fälle von scarlatiniformem Exanthem beobachtet, deren Zugehörigkeit zur Serumkrankheit wir vollkommen sicherstellen konnten. Einerseits zeigten Kinder, die wegen Scharlach mit Serum behandelt worden waren, im Verlaufe von Serumsymptomen scarlatiniforme Ausschläge ohne jedwede andere Zeichen eines Scharlach-Rezidivs; andererseits beobachteten wir folgendes:

Zwei Kinder bekamen nach Diphtherieseruminjektion scharlachähnliche Exantheme und wurden deshalb auf die Scharlachabteilung transferiert. Hier erkrankten dieselben nach wenigen Tagen an typischem Scharlach.

Als unterscheidende Merkmale des Scharlachs gegenüber dem scarlatiniformen Exanthem der Serumkrankheit können wir folgendes anführen:

1. Initiales Erbrechen.

2. Das Vorhandensein von Angina und Enanthem.

3. Hohes Fieber.

4. Im Spitale das Auftreten bei mehreren Kindern gleichzeitig oder in kurzen Abständen. Die Verwertbarkeit dieses Moments liegt in der relativen Seltenheit dieser Exanthemform bei der Serumkrankheit.

Die Unterscheidung toxischer, vorzüglich medikamentöser Exantheme wäre an sich oft schwierig, tatsächlich kommen dieselben selten in Differentialdiagnose mit Exanthemen der Serumkrankheit.

Die Symptome der letzteren entwickeln sich erst einige Tage nach der Injektion. In dieser Zeit steht der Patient wegen seiner primären Erkrankung in ärztlicher Beobachtung.

Wurde ein Medikament verordnet, welches erfahrungsgemäß hie und da Exantheme hervorzurufen imstande ist, so wird eine Wiederholung der Medikation über einen eventuellen Zusammenhang Klarheit schaffen.

Urticaria vom Darme aus kommt differentialdiagnostisch eher in Betracht. Lokalisation der Urticariaeruption um die Injektionsstelle und regionäre Drüsenschwellung sprechen für Serum, Magendarmstörungen für alimentäre Urticaria.

Therapie und Prophylaxe.

Die Erscheinungen der Serumkrankheit sind keiner ätiologischen Therapie zugänglich; wenn einmal das artfremde Serum dem Organismus einverleibt ist, so ist er gezwungen, die durch den Fremdkörper ausgelösten Reaktionen durchzumachen, um sich desselben zu entledigen. Diese Reaktionen in ihrem Ablaufe zu stören, wäre zwecklos, wenn nicht schädlich.

Wenn man von Therapie überhaupt sprechen will, so kann dies nur eine symptomatische sein.

Wir geben bei Empfindlichkeit und Schwellung der Injektionsstelle Umschläge mit Liquor Benowii; an den Extremitäten warme lokale Dauerbäder, die sehr angenehm empfunden werden.

Der Juckreiz, welcher hauptsächlich mit der Urticaria verbunden ist, kann einigermaßen gemildert werden durch Einreibung mit 1—2% Salizylspiritus oder 1% Mentholspiritus oder 1% Mentholsalbe.

Gegen hohes Fieber wenden wir keine innerlichen Antipyretica, sondern kühlende Einpackungen an. Salizylpräparate haben zwar gewöhnlich einen raschen Temperaturabsturz mit Schweißausbruch zur Folge, aber der Erfolg ist nur ein ganz temporärer.

Auf die Gelenkschmerzen hat, wie wir schon erwähnten, Salizyl keinen Einfluß; wir empfehlen Umschläge und Bäder.

Bei Diarrhöen wären neben Diät die üblichen Styptica zu versuchen.

Ödem und Albuminurie lassen sich nicht bekämpfen.

Es erübrigt uns zum Schlusse der Bemühungen zu gedenken, welche das Ziel verfolgten, die Serumkrankheit durch Ausschaltung des ätiologischen Moments zu vermeiden.

Da das Antitoxin als solches mit den schädlichen Nebenwirkungen nichts zu tun hat (Johannessen u. a.), halten wir es nicht für

nötig, auf die Tatsache der Heilwirkung der verschiedenen Sera näher einzugehen.

Von dem Zeitpunkte an, da man das artfremde Serum als das schädliche Agens erkannte, war man bestrebt, das Antitoxin von den toxischen Bestandteilen zu befreien. Die verschiedenen Bemühungen, das Antitoxin „rein" darzustellen, führten bisher zu keinem Resultate.

Als weiterhin durch Ruffer und Daut nachgewiesen wurde, daß die Serumerscheinungen um so seltener seien, je kleinere Mengen von Pferdeserum injiziert werden, bot sich als Ziel, die notwendige Antitoxinmenge in einer möglichst kleinen Dosis von Pferdeserum zu verabreichen.

Die Versuche einer künstlichen Konzentration führten zu keinem praktisch verwertbaren Ergebnisse. Die Herabsetzung der zu injizierenden Menge kann nur dadurch erreicht werden, daß möglichst viele Tiere zur Immunisierung herangezogen und nur die Sera jener Tiere therapeutisch verwendet werden, welche die Fähigkeit zeigen, verhältnismäßig große Toxinmengen zu binden.

In der ersten Zeit der Serumtherapie arbeitete man mit Seris, die im cm^3 nur 20—50 Antitoxineinheiten enthielten, während man jetzt durch zweckmäßige Auslese bis auf Sera mit 500 AE im cm^3 gelangt ist.

Zur Injektion einer einfachen Diphtherie des Rachens, für die 1000 AE gegeben werden, brauchte man damals 20—50 cm^3, heute von dem hochwertigen Serum nur 2 cm^3.

Daß diese Verbesserung auf die Zahl und Intensität der Serumerscheinungen von einschneidender Bedeutung war, erhellt aus der Statistik Dauts. Er fand nach 74 Injektionen, bei denen die Dosis 2—15 cm^3 betragen hatte, 5, 4% Exantheme, bei 28 Fällen von Injektionen zwischen 20 und 60 cm^3 32, 14%. Wir haben bereits erwähnt, daß wir bei Injektion von 100—200 cm^3 in 85% der Fälle Serumerscheinungen fanden.

Eine weitere prophylaktische Maßnahme haben wir Bujwid zu danken, welcher feststellte, daß das Pferdeserum in der ersten Zeit nach der Blutentnahme besonders toxisch wirkt.

Hartung hatte auf Grund seiner ausgedehnten Statistik die Ursache der Serumerscheinungen hauptsächlich in solcher individuellen Toxicität der einzelnen Seris gesehen, und glaubt mit Unruh, daß das Pferdeserum in gewissen Monaten besonders toxische und auch in bezug auf die einzelnen Erscheinungen charakteristische Wirkungen zeige. Inwieweit für Hartungs Befunde die Erklärung Bujwids zutrifft, vermögen wir nicht feststellen, da Hartung das Alter der einzelnen toxischen Serien nicht notiert hat.

Das schwerste Krankheitsbild, das wir gesehen haben (P. Max) erfolgte im Anschlusse an die Injektion von 150 cm^3 eines nur 14 Tage alten Serums. Es wurden damals ausnahmsweise Sera von 4 verschiedenen Pferden 14 bis 21 Tage nach der Blutentnahme injiziert, und alle 4 Patienten zeigten auffallend ähnliche und intensive Krankheitserscheinungen.

Nach den ersten Wochen aber scheint die Toxicität des Serums ungefähr auf gleicher Höhe zu bleiben; wir sahen schwere Erscheinungen auch nach Einspritzung von Serum, das 6 Monate abgelagert hatte.

Nach Bujwids Vorschlag wird das Serum erst einige Monate abgelagert, bevor es in den Handel kommt.

Eine weitere serumtechnische Maßnahme gründet sich auf die Beobachtungen Sproncks, welcher angab, daß Serum, welches auf 59° erhitzt sei, fast gar keine Exantheme mache.

Im staatlichen serotherapeutischen Institute (Prof. Paltauf) wird das Diphtherieserum diesem Verfahren unterzogen. Sämtliche Fälle von Serumkrankheit bei Diphtherie oder nach Immunisierungen, die wir anführen, sind durch erhitztes Serum verursacht.

Wir erhitzten auch mehrmals einzelne Dosen von Scharlachserum, konnten uns aber nicht von einem Unterschiede in der Wirkung überzeugen. Nur bei Anwendung frischen Serums scheint die Erhitzung zu wirken: Neben den früher erwähnten 4 schweren Fällen wurde ein gleichaltriges Serum derselben Provenienz erhitzt gegeben; das Kind zeigte eine bedeutend mildere Serumkrankheit.

Wahrscheinlich trifft das Erhitzen jenen Anteil toxischer Substanz, welcher auch durch Ablagerung allmählig verschwindet.

Hier sei auch erwähnt, daß die toxische Substanz durch Einfrieren, sowie durch Trocknen des Serums im Vakuum nicht zerstört wird.

Eine Methode, welche es erlaubt, auch nach Injektion ganz kleiner Mengen die Toxicität des Serums zu bestimmen, ist die Injektion an überempfindlichen Personen. (S. p. 116).

Wir haben in den auf pag. 80 u. ff. mitgeteilten Immunisierungsreihen je 1—2 cm^3 Serum verschiedener Provenienz verwendet, aber zwischen gewöhnlichem und erhitztem, Höchster und Wiener Serum keine deutliche Differenz gefunden. Unsere Untersuchungen hierüber sind nicht abgeschlossen.

Die Prophylaxe der Serumkrankheit besteht jedenfalls vor allem darin, möglichst geringe Serummengen zu verwenden.

Aber selbst bei großen Dosen sind schwere Krankheitsformen Ausnahmen; hier gilt der Satz v. Rankes, daß gegenüber der Lebensrettung von vielen Patienten die Nebenwirkungen des Serums nicht ins Gewicht fallen.

II. Teil.

Die Reinjektion.

Die sofortige Reaktionsfähigkeit.

Die Autoren, welche sich bisher mit der Serumkrankheit befaßten, haben die Erscheinungen der Reinjektion nicht als solche näher betrachtet, sondern statistisch und klinisch gleichwertig mit der Erstinjektion behandelt.

Auch wir wurden erst im Verlaufe der Beobachtungen darauf aufmerksam, daß sich hier wichtige Unterschiede zeigen, die sich hauptsächlich auf den zeitlichen Eintritt und die Intensität der Erscheinungen beziehen.

August Sch., $3^1/_2$ jährig, aufgenommen am 11./10. 1902 mit Scharlach und Fungus des rechten Ellbogengelenkes. 11./10. Injektion von 200 cm^3 polyvalentem Streptokokkenserum (Paltauf). Darauf war der Knabe durch 8 Tage fieberfrei, am 20./10. — am 10. Tage nach der Injektion — trat Urticaria und Fieber auf, um einige Tage anzuhalten.

24./10.—3./11. keine Urticaria, aber hektisches Fieber, das von uns auf den Fungus bezogen wurde. Die seitherigen Erfahrungen berechtigen uns, dasselbe als durch Serumkrankheit bedingt anzusehen. Wir wollten versuchen, ob durch Wiederholung der Injektion dieses Fieber wieder zum Stillstande käme, und spritzten am 4./11. — 24 Tage nach der ersten Injektion — 100 cm^3 desselben polyvalenten Streptokokkenserums in die Bauchhaut.

Mittags wurde die Injektion vorgenommen; abends zeigte sich die Injektionsstelle und ihre Umgebung weithin ödematös, diffus gerötet. Auch an anderen Körperstellen trat Erythem auf.

Das Fieber, das in den ersten Tagen 38,4 betragen hatte, war nicht abgefallen, sondern auf 39,7 aufgestiegen.

Der erste Gedanke war, daß es sich um eine Infektion handle; aber es bildete sich kein Abszeß aus, sondern die Injektionsstelle flachte in einigen Tagen ab. Dagegen zeigten sich am 5. und 6. Tage urticarielle und kleinpapulöse Exantheme, die vollkommen denen glichen, welche wir bei der Serumkrankheit zu sehen gewohnt waren.

Das Eigentümliche des Falles lag darin, daß dasselbe Kind, bei welchem einen Monat vorher 9 Tage vergingen, bis es auf die Seruminjektion krankhaft reagierte, nunmehr diese Reaktion schon nach einigen Stunden zeigte.

Kurz nachher ereignete sich wieder ein Fall, welcher die Verschiedenheit der Reaktion zwischen erster und Reinjektion noch deutlicher demonstrierte.

Leopold H., am 10./10. 1902 wegen schweren Scharlachs aufgenommen, wurde am 13./10. mit 100 cm^3 Scharlachserum (Moser) injiziert. Rascher Abfall des Scharlachfiebers. Am 20./10. — 8 Tage nach der Injektion — begann die Serumkrankheit, welche mehrere Wochen andauerte.

Nachdem die wechselnden Symptome derselben vollkommen abgelaufen waren, erhielt der Knabe am 2./12. — 50 Tage nach der ersten Injektion — wegen eines im selben Raume vorgekommenen Diphtheriefalles 2 cm^3 Diphtherieserum in die Haut des Armes.

Schon nach einer Viertelstunde zeigen sich stürmische Erscheinungen: Der Knabe beginnt zu weinen, klagt über Brechreiz. Pralles Ödem der Lippen tritt auf, das sich rasch über das ganze Gesicht ausbreitet; nach einigen Stunden allgemeine Urticaria.

Während sich mithin zwischen der ersten Injektion und der dadurch bedingten Serumkrankheit eine Inkubationszeit von 7 Tagen eingeschoben hatte, fehlte diese nach der zweiten Injektion vollkommen.

Die beiden genannten Fälle gaben v. Pirquet Veranlassung, die theoretischen Vorstellungen über das Wesen der Inkubationszeit zu bilden, von denen weiterhin die Rede sein wird.

Zunächst galt es, durch weitere Beobachtungen, welche v. Pirquet zuerst mit Josef Hertzka, weiterhin mit Schick anstellte, nachzuweisen, ob die genannten Ergebnisse einem allgemeinen Gesetz entsprachen.

Schon bei Durchsicht älterer Krankengeschichten fanden wir einschlägige Fälle, deren Bedeutung uns bisher nicht aufgefallen war.

Heinrich K., 3 Jahre alt, 13./6. 1902 100 cm^3 Scharlachserum; 20./6. (am 8. Tage) Eintritt der Serumkrankheit, die bis zum 26. Tage dauert. 17./7., 34 Tage nach der ersten Injektion, 200 Antitoxineinheiten (1 cm^3 Diphtherieserum) in den linken Oberarm, am selben Nachmittag Urticaria, Schwellungen der Lippen. Am nächsten Morgen ist der Arm hochgradig ödematös. Die Schwellung hält einige Tage an.

Alexandrine K., 9jährig, erhält am 28./5. 1902 180 cm^3 normalen Pferdeserums, das keinen Einfluß auf den Ablauf des Scharlachs nimmt. Am 8./6. 11 Tage nach der Injektion beginnen schwere Serumerscheinungen, die bis zum 17./6. dauern. Im Verlaufe der Serumkrankheit, 16 Tage nach der ersten Injektion, wird wegen Diphtherie immunisiert. Wieder, wie im vorigen Falle, 1 cm^3 Diphtherieserum in den rechten Unterarm. Am nächsten Morgen ist die Haut daselbst bis zum Handgelenk geschwollen, sehr schmerzhaft und lebhaft gerötet, so daß wir die Affektion für ein Erysipel hielten. Die Rötung und Schwellung verschwand in einigen Tagen.

Elisabeth K., $6^1/_2$ Jahre alt, mit schwerstem Scharlach am 1./5. 1902 aufgenommen und am 3./5. mit 180 cm^3 Scharlachserum injiziert.

Am 15./5., nachdem die Scharlachsymptome nachgelassen hatten, plötzlich wieder Fiebereintritt: 39.4, wechselnde Drüsenschwellungen, kein Exanthem. Es waren wohl Symptome der Serumkrankheit, die aber damals als scarlatinöse gedeutet wurden.

Darum wurden nochmals 50 cm^3 Scharlachserum injiziert. 19 Tage nach der ersten Injektion. Daraufhin entsteht mächtiges, schmerzhaftes Ödem der Bauchhaut, welches sich auf Labien und Oberschenkel ausbreitet und erst nach einer Woche schwindet.

Bei Durchsicht der Arbeit Hartungs fanden wir 2 Fälle aus dem Jahre 1895, wo sich in raschem Anschlusse an die Injektion Serumkrankheit zeigt und wo in der Krankengeschichte eine Vorbehandlung mit Serum von Hartung selbst verzeichnet ist. (Nr. 2 mit 32 tägigem Intervall zwischen beiden Injektionen und Nr. 8 mit 23 tägigem Intervall.)

Auch bei Denys und Leclef finden wir einen ähnlichen Fall.

Beiden Autoren war die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Vorinjektion nicht aufgefallen.

Woher kommt es, daß diese merkwürdige Erscheinung bisher keine Beachtung gefunden hat?

Wenn jede Reinjektion von sofortiger Serumkrankheit gefolgt wäre, so hätte man das längst bemerken müssen. Es kommt ja doch sehr oft vor, daß Menschen mehrmals an Diphtherie erkranken, und dabei öfters injiziert werden. Einzelne Sera, wie das Tuberkuloseserum von Maragliano oder Menzers Serum gegen Gelenksrheumatismus, werden in Abständen von Tagen oder Wochen immer wieder injiziert.

Bei dieser Art der Behandlung kommen sicherlich sehr häufig Reaktionen vor; sie werden aber gewöhnlich nicht als Serumerscheinungen angesehen, sondern als Reaktionen zwischen Krankheit und Antitoxin gedeutet. Schon Aronson hat die Ansicht ausgesprochen, daß die „Reaktionen" Menzers nicht dem Antitoxingehalte, sondern der Artfremdheit des Serums zuzuschreiben sind.

Der wichtigste Grund für das Ausbleiben der Reaktion liegt in der Dauer des Intervalles zwischen erster und zweiter Injektion, ein Punkt, auf den wir noch zurückkommen werden.

Ein weiterer Unterschied zwischen unseren Fällen und den genannten Arten der Reinjektion liegt in der Größe der ersten Serumdosis: dieselbe betrug hier zwischen 100 und 200 cm^3; bei der jetzigen Dosierung des Diphtherieserums kommt als erste Dosis nur 5—10 cm^3 in Anwendung.

Aber ebenso, wie nach kleinen Serummengen Exantheme usw. auftreten, ebenso kann auch durch solche kleine Mengen (1—12 cm^3) Empfindlichkeit gegen die Reinjektion hervorgerufen werden, wie folgende Fälle beweisen, die aus einer großen Zahl von Reinjektionsfällen bei Diphtherie herausgesucht wurden:

Franz Z., am 8./6. 1903 wegen Masern aufgenommen, erhielt zur Immunisierung 200 AE (1 cm^3); am 16./6. wurde er entlassen, hatte dann zu Hause Urticaria — also frühestens am 9. Tage nach der Erstinjektion.

Am 2./8., 6 Wochen später, wurde derselbe wegen Krupp wieder mit 1500 AE (5 cm^3) Diphtherieserum injiziert. Kurze Zeit darauf allgemeine Urticaria, Schwellung des Gesichts.

Ganz ähnlich verhielt sich seine Schwester Frieda Z. Sie wurde auf der Masernabteilung am 10./6. und am 26./6. mit je 200 AE immunisiert.

Am 2./8. wegen Krupp ins Spital aufgenommen, erhielt sie 5 cm^3 Diphtherieserum. Eine Stunde später beginnt das Gesicht sich zu röten und anzuschwellen; die Lider sind so ödematös, daß das rechte Auge nicht geöffnet werden kann. Nach 2 Stunden universelle Urticaria, 38,6. Lokal leichte Schwellung und starke Empfindlichkeit.

Elli M., 4 Monate. 1. Injektion 20./6. 1904 12 cm^3 (2000 AE) wegen diphth. Krupps.

30./6. Plötzliche Fiebersteigerung auf 39,0 mit gleichzeitiger Urticariaeruption (10 Tage post. inj.).

Das Fieber dauert 2 Tage, das Exanthem zeigt später morbillösmultiformen Charakter und bleibt durch einige Tage sichtbar.

2. 19 Tage nach der Erstinjektion (9./7.) werden wegen Erneuerung kruppöser Symptome 5 cm^3 (1500 AE) injiziert. Etwa 1 Stunde später beginnt eine mächtige, universelle Urticariaeruption. Von der Injektionsstelle aus Schwellung der ganzen Bauchhaut. Nachmittags Anstieg der Temperatur, die seit dem Serumfieber afebril gewesen war, auf 39,5; häufiges Erbrechen.

Am nächsten Tage Fieber um 39,0; die Injektionsstelle ist in einem Radius von 6 *cm* von einer rötlichgrauen, harten Schwellung umgeben, das Ödem reicht bis auf den Rücken, sein Rauminhalt beträgt schätzungsweise 35 cm^3, während nur 5 cm^3 injiziert waren. Nachschübe von Urticaria und fleckigen verwandten Exanthemen.

12./7. fieberfrei, Haut frei von Exanthem. Entlassung am 4. Tage nach der zweiten Injektion; ob eine Spätreaktion eingetreten, ist nicht bekannt.

Leopoldine K. 1903 1./12.—28./12.

Wurde wegen kruppöser Erscheinungen nach Scharlach am 1./12. aufgenommen und erhielt 1500 AE = 5 cm^3 Pferdeserum.

Da noch am 27. Dezember Diphtheriebazillen nachweislich waren, erhielt Pat. 1 cm^3 = 300 AE Diphtherieserum (27 Tage nach der 1. Injektion).

Eine Stunde nach der Injektion bereits deutliche Schwellung der r. Hand, die sich später über den ganzen Unterarm erstreckt.

24^h später noch deutliches Ödem vom Ellenbogengelenk distalwärts nachweislich. In der Umgebung der Injektionsstelle deutliche Verfärbung, undeutlich kleinfleckiges blaßrosarotes Exanthem oberhalb der Injektionsstelle bis zum Ellenbogengelenk.

Alle 8 Fälle zeigen das Gemeinsame, daß auf die erste Injektion von Pferdeserum die Serumkrankheit zu normaler Zeit — zwischen dem 8. und dem 13. Tage — eintrat. Als aber dieselben Individuen nach einem Intervalle von 16—42 Tagen nochmals mit Pferdeserum injiziert wurden, erschienen unmittelbar (d. h. sofort oder mindestens innerhalb 24 Stunden) Symptome der Serumkrankheit.

Versuchsreihen.

Gegenüber den bisher angeführten Einzelfällen ist der Einwand möglich, daß zufällig zur Reinjektion Serumsorten benutzt sein konnten, welche die Symptome heftiger und nach kürzerer Zeit hervorbringen.

Um dem zu begegnen, benutzten wir die Gelegenheit, die sich bot, wenn ein diphtherieverdächtiger Fall in einem allgemeinen Saal aufgetreten war, um alle Kinder gleichzeitig mit demselben Serum zu injizieren und den Verlauf bei vorbehandelten und erstinjizierten genau zu beobachten.

I. Immunisierung am 11./2. 1903. Um 6 Uhr abends Injektion von je 1,5 cm^3 Diphtherieserum in die Haut des Unterarms.

3 Vorbehandelte:

1. Johanna J. (180 cm^3 Scharlachserum vor 31 Tagen; danach keine sichere Serumkrankheit).

2. Emilie K. (circa 8 cm^3 Diphtherieserum vor 6 Jahren, und dieselbe Dosis vor 36 Tagen).

3. Dr. v. P. (200 cm^3 Scharlachserum vor 9 Monaten; 8 Tage später Urticaria und Gelenkschmerzen).

4, 5, 6, 7 nicht vorbehandelt.

1 und 2 zeigten ungefähr 6 Stunden nach der Injektion identische Symptome: die Kinder wachen mit Schmerzen im Unterarme auf, es findet sich eine teigige, blasse, schmerzhafte Schwellung, die bis zur Mitte des Oberarmes reicht und einige Tage andauert.

4, 7 bleiben ohne Symptome.

3. Nach $^1/_2$ Stunde Juckreiz, nach 1 Stunde leicht gerötete Schwellung von 2 *cm* Radius.

Die Reaktion bei Dr. v. P. ist nicht eine unbedingt spezifische Reinjektionserscheinung; solche leichte Rötungen und Schwellungen kommen auch oft nach der ersten Injektion vor. Dagegen ist das pralle Ödem des Armes bei 1 und 2 als spezifische Reaktion anzusehen.

II. Immunisierung am 7./3. 1903: je $1^1/_2$ cm^3 Diphtherieserum.

1. Barbara T., vorbehandelt mit 100 cm^3 Scharlachserum vor 46 Tagen. Auf die erste Injektion war am 10. Tage Serumkrankheit eingetreten, die bis zum 23. Tage dauerte.

2. Karl D., vorbehandelt mit 6 cm^3 Diphtherieserum am 7./2. und 200 cm^3 Scharlachserum am 15./2.; derselbe befindet sich am 7./3. noch in der Serumkrankheit.

3. Rudolf J., vorbehandelt mit 200 cm^3 Scharlachserum vor 4 Tagen; die Serumkrankheit tritt erst am 14./3. ein. Die Reinjektion trifft ihn also in der Inkubationszeit.

4, 5, 6 nicht vorbehandelt.

Nur 1 zeigte eine (typische) Empfindlichkeitsreaktion nach 5 Stunden, ganz analog den Fällen 1 und 2 der früheren Serie.

Von den unbehandelten zeigten 2 Exantheme, und zwar erst 10, bezw. 11 Tage nach der Injektion, also zur normalen Zeit einsetzend:

4. 17./3. abends undeutliches Erythem, 18./3. allgemeines, multiformeartiges Erythem, 38,2.

5. Am 18./3. großfleckiges Erythem.

Hier zeigt sich deutlich, daß das gleiche Serum verschiedenzeitige Wirkungen hat, je nachdem es einen vorbehandelten Organismus trifft oder nicht: bei jenen eine unmittelbare und heftige Reaktion, bei diesen entweder keine Reaktion (6) oder eine solche zur normalen Zeit der Serumkrankheit (4. 5), damit fällt der Einwand, daß der rasche Eintritt durch die zur Reinjektion benützte Serumsorte bedingt sei. Warum aber reagieren 2 und 3 nicht, welche doch auch mit Serum vorbehandelt sind?

Für 3 liegt die Erklärung im Intervalle zwischen erster und Reinjektion:

In allen bisher erwähnten Fällen, welche die spezifische Reaktion boten, waren nach der ersten Injektion 2—6 Wochen vergangen, als die 2. Injektion ausgeführt wurde; bei 3 waren aber nur 4 Tage dazwischen gelegen. Wir werden diesen Punkt später noch genauer zu besprechen haben.

Bei 2 hingegen wären alle Bedingungen gegeben: starke Vorbehandlung, genügendes Intervall: trotzdem keine Erscheinungen. Aus dem Ausfalle der späteren Versuchsreihen werden wir sehen, daß es sich hier um eine Ausnahme von der Regel handelt, für die wir keine Erklärung angeben können.

III. Immunisierung vom 30. 10. 1903, je 1 cm^3 Diphtherieserum.

1. Fall.	Vorbehandlung:	150 cm^3.	Intervall:	36	Tage.
2. „	„	150 cm^3.	„	32	„
3. „	„	200 cm^3.	„	6	„
4. „	„	200 cm^3.	„	4	„
5. „	„	200 cm^3,	„	1	„
6. „	„	200 cm^3,	„	1	„

7—12 nicht vorbehandelte Kontrollfälle.

Resultat: Von den 6 Kontrollkindern zeigte eines lokale Urticaria, und zwar am 7. Tage. Fall 1 und 2 wiesen die typischen, sofortigen Infiltrationen des Unterarmes auf. Fall 4, 5 und 6 zeigten keine Erscheinungen. Nur Fall 3 zeigte am Injektionstage eine lokale erysipelartige Rötung von 3 *cm* Radius, welche aber vielleicht nicht als spezifisch anzusehen ist.

Der Versuch ergibt, daß nach 32 bis 36 Tagen spezifische Empfindlichkeit vorhanden ist, 1 bis 6 Tage nach der 1. Injektion aber noch nicht.

IV. Immunisierung am 19./7. 1903: 1 cm^3 Diphtherieserum in die Haut des Unterarmes.

3 vorbehandelte Fälle: 1. Gisela H., 200 cm^3 Scharlachserum vor 39 Tagen, 2. Karl B., 140 cm^3 nach Spronck auf 59° erhitztes Scharlachserum vor 56 Tagen. 3. Johann S., 100 cm^3 Scharlachserum vor 6 Tagen.

4 bis 10. Unvorbehandelte Kontrollfälle.

Resultat: Bei keinem der 6 Kontrollfälle tritt eine Reaktion ein, ebensowenig bei Fall 3.

Fall 1 typische Reaktion: Starke Schwellung des Unterarmes bis zum Ellbogen. Fall 2 schwache sofortige Reaktion: An der Injektionsstelle nach 24 Stunden leicht gerötete Infiltration, 15 : 6 *cm* breit und empfindlich.

Wir sehen also wieder, daß 39 Tage nach der Erstinjektion großer Dosen spezifische Empfindlichkeit vorhanden ist, nach einem Intervalle von 6 Tagen noch nicht.

V. Immunisierung am 15./11. 1903: je ein cm^3 Diphth.-S.

Vorbehandelte Fälle:

Name	Menge des Serums	Beginn der Serumkrankheit nach der ersten Injektion	Intervall seit der ersten Injektion
1. Franz T.	200	8. Tag	6 Monate
2. Paula E.	316	13. Tag	41 Tage
3. Egon E.	200	8. Tag	38 Tage
4. Eduard G.	100	9. Tag	38 Tage
5. Anna R.	200	7. Tag	20 Tage.

Zur Kontrolle dienten 10 unvorbehandelte Kinder.

Resultat: Bei diesen letzteren war die Injektionsstelle zur Zeit der Revision, 22 Stunden nach der Injektion, nicht mehr kenntlich, mit Ausnahme eines einzigen, welcher noch eine leichte Infiltration aufwies, die aber am nächsten Tage auch verschwunden war.

Bei 4 von ihnen traten aber später, am 6. bis 8. Tage, normalzeitige Serumerscheinungen auf.

Von den vorbehandelten ergaben 2 und 3 typische Empfindlichkeitsreaktionen:

Fall 2. Etwa 8 Stunden nach der Injektion beginnt die Anschwellung des Armes. Nach 22 Stunden zeigt sich der ganze Arm geschwollen und empfindlich, ohne Exanthem. Umfang des linken Unterarmes 19 *cm*, des rechten 16 *cm*. Oberarm links 17 *cm*, rechts 16 *cm*. Temperatur 37,5; in der linken Axilla eine bohnengroße, rechts eben tastbare Drüsen.

Fall 3. Zur selben Zeit wie im vorigen Falle Anschwellung des Armes. Nach 22 Stunden diffusrote, pralle Schwellung bis zur Mitte des Oberarmes; Umfang des Oberarmes links 17 *cm*, rechts 14 *cm*, des Unterarmes links 18 *cm*, rechts 14 *cm*. Nachmittags allgemeines Exanthem. Nach 2 Tagen Schwellung unverändert, Haut darüber pigmentiert. In Axilla eine bohnengroße Drüse. Die Schwellung wird langsam kleiner, ist aber noch am 6. Tage nach der Injektion nachweisbar. An diesem Tage Ausbruch allgemeiner Urticaria. Es findet also außer der sofortigen Reaktion noch eine spätere statt, eine Erscheinung, auf die wir noch zurückkommen werden. (Kurve XXV.)

Fall 4. und 5. zeigen nach 22 Stunden leichtere Infiltrationen des Unterarmes und Drüsenschwellung der betreffenden Seite, später keine Erscheinungen.

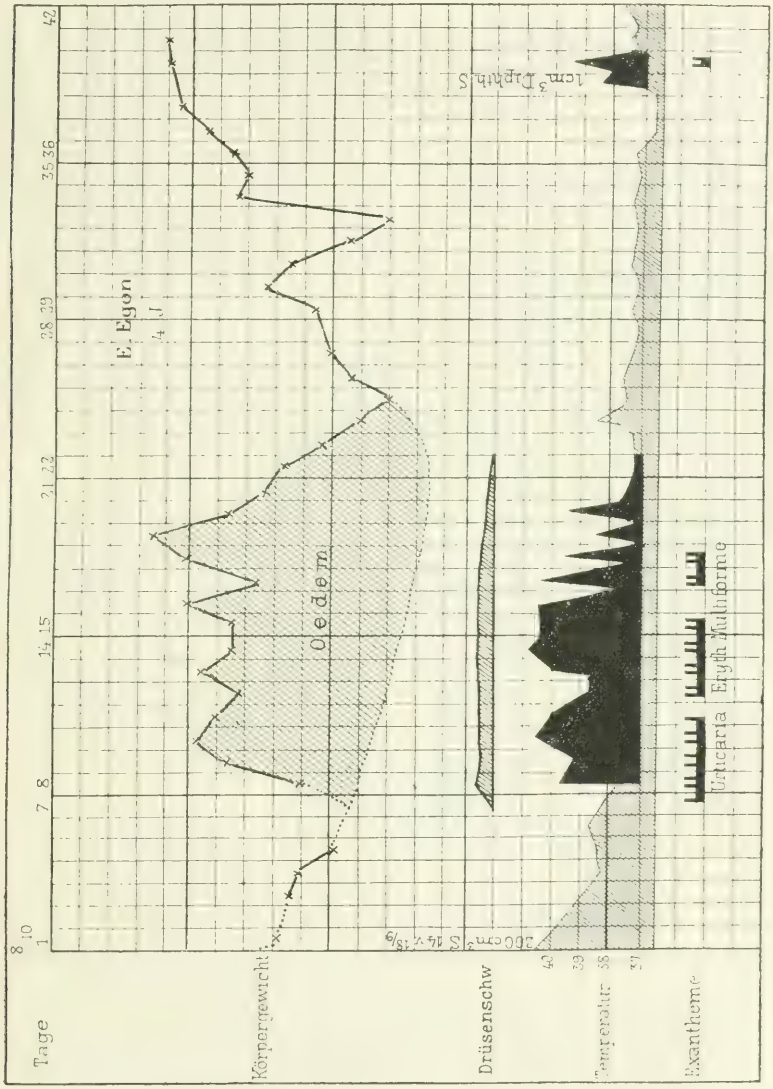
Fall 1. Gar keine sofortige Lokalreaktion, dafür am 7. Tage ein fleckiges Erythem über der ganzen Außenseite des linken Armes. Leichte Schwellung der Axillardrüsen.

Ergebnis: Die spezifische Lokalreaktion ist vorhanden nach einem Intervall von 20 bis 41 Tagen nach der Erstinjektion; sie fehlt, wenn nach dieser 6 Monate verflossen sind. (Fall 1.)

Fassen wir nunmehr die Ergebnisse der 5 Versuchsreihen zusammen.

Von 30 Kindern, welche früher nie Serum erhalten hatten, zeigten nach Injektion von 1·0 bis 1·5 cm^3 Diphtherieserum nur 6 (20 %) deutliche Serumerscheinungen, und zwar nicht früher als am 6. Tage.

Kurve XXV.



Eine unmittelbare lokale Reaktion, die sich mit den früher geschilderten vergleichen ließe, kam nicht vor; bei einem einzigen Kinde war nach 24 Stunden noch eine leichte Infiltration der Injektionsstelle bemerkbar.

Die 20 vorbehandelten Fälle können wir nach dem Intervalle, welcher zwischen 1. und 2. Injektion verflossen war, in 3 Gruppen scheiden:

1. Intervall von 1 bis 6 Tagen: 6 Fälle.

Keine unmittelbare Lokalreaktion mit Ausnahme eines einzigen (III. 3.), bei dem eine erysipelartige Rötung von 3 *cm* Radius am Injektionstage selbst bemerkt wird; das Intervall betrug bei ihm 6 Tage.

2. Intervall von 6, bezw. 9 Monaten: 2 Fälle.

Der eine (I. 3.) zeigt eine leicht gerötete Schwellung von 2 *cm* Radius, eine Stunde nach der Injektion; eine Erscheinung, die man auch bei Erstinjizierten beobachtet; der andere (V. 1.) gar keine sofortige Lokalreaktion, aber am 7. Tage ein Erythem.

3. Intervall zwischen 3 und 8 Wochen.

Von den 12 in diese Gruppe gehörigen Fällen gaben 11 sofortige Lokalreaktion: einige Stunden nach der Injektion mehr minder starke, empfindliche Schwellung des injizierten Armes.

Ein einziger (II./2.) verhielt sich negativ.

Ein Fall (V. 3.) zeigte außer der lokalen Schwellung ein sofortiges allgemeines Exanthem, das sich am 6. Tage wiederholte.

In Rücksicht auf die Versuchsreihen und die vorher genannten 8 Fälle, welche die Verschiedenheit in der Zeit des Eintrittes der Serumkrankheit nach erster und Reinjektion nachwiesen, können wir folgende Sätze aufstellen:

Durch einmalige Injektion von Pferdeserum ändert sich die Reaktion des menschlichen Organismus auf Wiedereinführung derselben Substanz in gesetzmäßiger Weise:

1. Die Serumkrankheit, welche nach Erstinjektion nach einer Inkubationszeit von mehreren Tagen einzutreten pflegt, zeigt sich innerhalb einiger Stunden; die Inkubationszeit fällt aus.

2. Neben der zeitlichen Verschiebung findet sich eine graduelle Veränderung: der Reinjizierte ist überempfindlich. Bei ihm tritt die Reaktion auch schon bei kleiner Menge häufiger (in den Versuchsreihen 90 % gegen 20 %) und stärker auf. Sie besteht vornehmlich in einem intensiven Ödem der Injektionsstelle, seltener in Fieber und allgemeinen Exanthemen.

3. Diese Änderung der Reaktion findet sich regelmäßig, wenn bei der Erstinjektion große Dosen von

Serum verwendet werden und wenn zwischen erster und Reinjektion ein Intervall von 3 bis 8 Wochen liegt.

Die beschleunigte Reaktion.

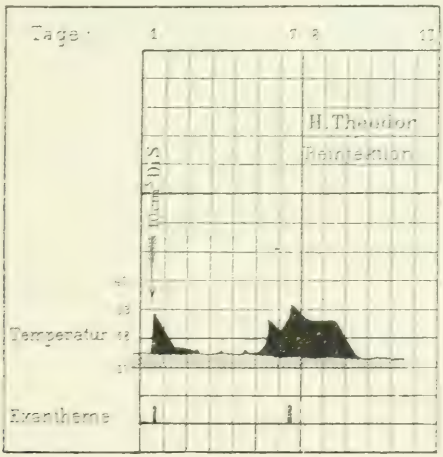
Wir haben unsere Aufmerksamkeit bisher nur der sofortigen Reaktion gewidmet.

Ein Fall aus der Versuchsreihe V konnte aber schon darauf aufmerksam machen, daß damit die Erscheinungen bei Reinjizierten nicht erschöpft sind.

Egon E. (V. 3.) 1. Injektion 200 *cm*³. Beginn der ersten Serumkrankheit am 8. Tage. Nach einem Intervalle von 38 Tagen Reinjektion von 1 *cm*³. Sofortige Schwellung, allgemeines Exanthem.

In den nächsten Tagen keine neuen Erscheinungen. Am 6. Tage Wiederauftreten allgemeiner Urticaria.

Kurve XXVI.



Ähnlich verhielten sich folgende Fälle:

Theodor H., 14. 2. 1897 mit Krupp aufgenommen, erhält am 14.—17. zusammen ca. 32 *cm*³ Diphtherieserum; 2.—6. 3. (16 Tage nach der Injektion. Urticariaeruptionen.

4./4. 1897. 49 Tage nach der ersten Injektion, wieder 1500 AE. Sofort nach der Einspritzung universelle Urticaria. 38,8.

9./4. (am 6. Tage nach der Injektion) bis 12./4. Fieber, 10./4. Urticaria.

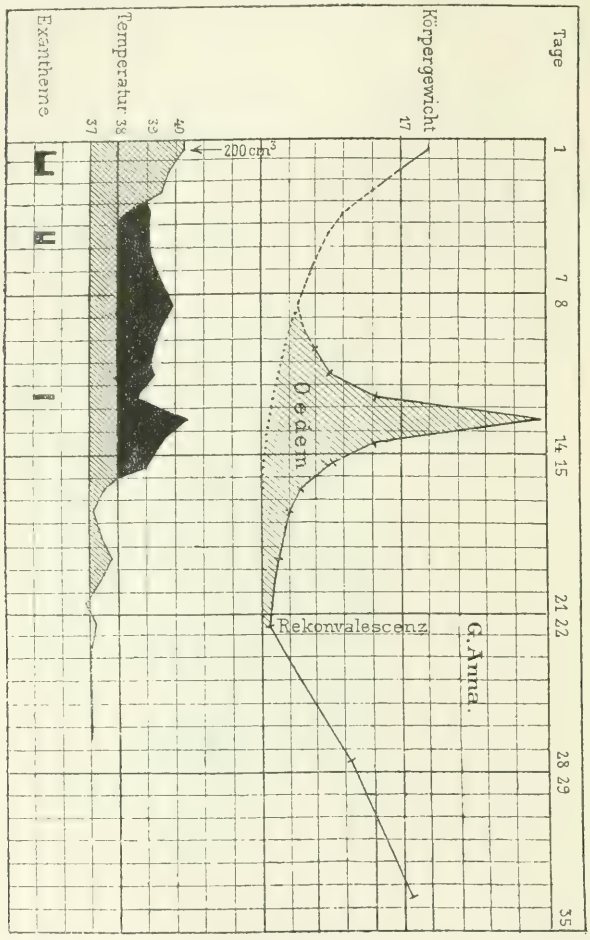
Marie K., 19./9. 1902 1500 AE Serumexanthem nach der Entlassung (ca. 12 Tage post injectionem). 4 Monate Intervall.

27./1. 1903 1000 AE (8 *cm*³). Um die Injektionsstelle teils fleckige, teils konfluierende Rötung und einige Quaddeln.

2./2. (am 6. Tage): Urticaria, 38,2, Gelenkschmerzen.

Anna G. Jänner 1903 injiziert im Franz Josef-Spitale wegen Diphtherie. Intervall 2 Monate. 14. 3. 1903 200 cm^3 Scharlachserum. Lokale Urticaria, Ödem der Injektionsstelle.

18./9. (5. Tag) universelle Urticaria. Am 10.—13. Tage Gelenkschmerzen, starke Ödeme, nochmals allgemeine Urticaria am 12. Tage.



Kurve XXVII.

Dieser Fall wird später noch genauer besprochen werden (p. 101).

Franz K., 7 Jahre.

1. Jänner 1904, aufgenommen wegen Scharlach. 4./1. 1904 4 cm^3 Diphtherieserum; 5./1. 200 cm^3 Scharlachserum.

13./1. Beginn der Serumerscheinungen 9, bezw. 8 Tage post inj. Urticaria, Milz- und Drüsenschwellungen, Ödeme. Rekonvaleszenzwinkel der Gewichtskurve am 25./1. (21 Tage post inj.). Am 20./2. wegen Masern ins Wilhelminenspital transferiert, wo möglicherweise nochmals eine Immunisierung mit Diphtherieserum vorgenommen wurde.

Reinjektion. Nach 3 Monaten 12./4. 1904 abends 18 *cm*³ (3000 AE) wegen Rachendiphtherie an zwei Injektionsstellen.

13./4. morgens skarlatiniforme Rötung der Umgebung der Injektionsstellen (4 : 10 *cm*).

17./4. (5 Tage post inj.). Um 5 Uhr nachmittags einige Flecken im Gesichte, später am Bauche, in raschen Nachschüben am ganzen Körper. Von 8 Uhr abends bis zum Morgen häufiges Erbrechen, Schlaflosigkeit, Durst.

18./4. morgens mehrmals Niesen. Bei der Visite: Allenthalben verstreute, hochrote Flecke mit undeutlichen zentralen Quaddeln. Injektion der Konjunktiven. Abends noch ein Exanthemnachschub.

19./4. Im Harn nur heute Spur von Eiweiß. Heute Gewichtsmaximum Zirka 400 *g* Ödeme.

Kurz vor der Injektion, $^1/_2$, 3, 6, 8 und 10 Tage nachher wird Blut entnommen und mikroskopisch auf Präzipitation einerseits mit Kaninchen-Antipferdeserum, andererseits mit Pferdeserum ($^1/_2$) geprüft.

	vor d. I.	$^1/_2$	3	6	8	10 Tage nachher
Niederschlag mit Antipferdeserum .	+	++	+ +	+ +	+	++
Niederschlag mit Pferdeserum . .	+	schwach	Spur?	+ (Exanthem)	++	++

Das Gemeinsame der Fälle liegt darin, daß nach einer sofortigen Reaktion einige Tage völliger Latenz folgen, die durch einen Ausbruch neuerlicher Erscheinungen am 5. oder 6. Tage abgeschlossen werden.

Wir begegnen hier wieder einer Inkubationszeit, welche aber gegenüber der Inkubationszeit nach Erstinjektion einen wesentlichen Unterschied zeigt, sie ist abgekürzt.

Eine weitere Eigentümlichkeit, die wir später genauer besprechen werden, ist im klinischen Bilde gelegen:

Die beschleunigte Reaktion tritt unter heftigen, oft stürmischen Erscheinungen auf und ist rascher vollendet, als die normalzeitige bei Erstinjektion.

Die kurze Inkubationszeit kommt auch bei Erstinjizierten nicht selten vor. 14 Fälle unter 90 zeigten Beginn der Allgemeinerscheinungen am 6. bis 7. Tage p. i. (S. p. 19.)

Bei der Reinjektion jedoch treten Späterscheinungen, wenn es überhaupt zu solchen kommt, stets um den 6. Tag p. i. auf.

Bei einem Individuum, von dem es bekannt ist, daß es mit Serum bereits einmal injiziert worden war, wird man, wenn bis zum 7. Tage p. i. keine Erscheinungen eingetreten sind, keine Serumkrankheit zu fürchten brauchen.

Tritt jedoch bei einem Kinde, dessen Vorgeschichte unbekannt ist, am 6. Tage die Erkrankung ein, so kann man aus der Dauer der Inkubationszeit allein nicht mit Sicherheit auf eine Vorbehandlung schließen.

Erst die Vereinigung der verkürzten Inkubationszeit mit dem raschen Eintritte und Ablauf der Krankheit ergibt das typische Bild der „beschleunigten Reaktion“ des Reinjizierten.

Das Doppelbild der „sofortigen“ und „beschleunigten Reaktion“ leitet uns zu einer dritten Form der Reaktion des Reinjizierten über, die nur aus der beschleunigten Reaktion besteht. Die sofortige Reaktion bleibt aus.

Dieses Bild finden wir bei Reinjektion nach langem Intervalle.

Emma Sch. 25./9. 1902 Krupp 12 cm^3; bis 12./10. keine Erscheinungen; nach 7 Monaten: 11./4. 1903 Diphth. 6 cm^3, 12.—16./4. fieberfrei, 17. 4. 7. Tag 37,8. Urticaria universalis.

Oskar W., 11 J.

1. Injektion anfangs 1904 1 cm^3 prophylaktisch wegen Diphtherie des Bruders.

2. 25. 9. 9 Monate später 10 cm^3 (3000 AE) wegen schwerer Rachendiphtherie.

30./9. (5 Tage post inj.) flüchtige Urticaria.

1./10. nachmittags (6 Tage p. i.) allgemeine Urticaria.

Am 2./10. vorm. finden sich am ganzen Körper flächenhafte Rötungen, an einzelnen Stellen Quaddeln. Keine Temperatursteigerung.

Anna K., 3 J.

1. Injektion 3. September 1903 wegen Diphtherie. 4500 AE (18 cm^3). Spitalsaufenthalt durch 23 Tage, keine Serumerscheinungen.

2. Injektion 3./3. 1905 (nach 18 Monaten) 3000 AE (12 cm^3). Die Injektionsstelle ist am nächsten Tage weder gerötet noch infiltriert, nur leicht druckschmerzhaft; 9./3. früh, $5^1/_2$ Tage nach der Injektion, heftige Urticariaeruption am ganzen Körper, von der Injektionsstelle ausgehend; Inguinaldrüsen besonders an der Injektionsseite empfindlich und vergrößert. Nachmittags 37,5. Keine weiteren Erscheinungen.

Karoline Cz. 21./4. 1899 Krupp 3000 AE; bis 4./5. keine Erscheinungen; nach 20 Monaten, 12./12. 1900, Krupp 1500 AE; 17./12. Urticaria disseminata (6. Tag).

Josefine L.

1. Injektion im Alter von 4 Monaten wegen Diphtherie (Menge unbekannt).

2. 28./5. 11 cm^3 (2500 AE) nach einem Intervalle von 3 Jahren wegen Tonsillardiphtherie.

3./6. (6 Tage post inject.). Morgens Auftreten eines großfleckigen, zum Teile konfluierenden, sich allmählich über den Körper ausbreitenden Exanthems.

4./6. morgens Auftreten frischer, kleinfleckiger Urticaria auf Kopfhaut, Gesicht, in der Flanken- und Kniegegend.

5./6. das Exanthem hauptsächlich auf der Innenseite der Oberschenkel, spärlich auf Bauch und Rücken.

6./6. Exanthem verschwunden.

Johann P. 4./3. 1899 Krupp 1500 AE; bis zum 10./3. keine Erscheinungen; nach 3 Jahren, am 4./1. 1902, 3000 AE; am 9./1. (6. Tag) Gesicht geschwollen. Erythema multiforme.

Hermine Z., aufgenommen am 7./3. 1897 wegen Krupp 3000 AE (zirka 16 cm^3); keine Serumerscheinungen.

Dieselbe wurde am 4./6. 1901, also nach 4 Jahren, wieder aufgenommen und wegen Diphtherie mit 1000 AE (ca. 8 cm^3) injiziert; 10./6. (7. Tag) große Urticariaquaddeln in der Kruralgegend, kleinere am übrigen Körper.

Was ist nun die Ursache, daß einmal sofortige Reaktion eintritt, einmal beschleunigte, einmal beide?

Die Erfahrung, daß bei der Injektion nach langem Intervalle die sofortige Reaktion ausfällt, leitet schon darauf hin, daß der maßgebende Faktor in der Zeit zu suchen ist, die zwischen erster und zweiter Injektion verfloß.

Eine Zusammenstellung aller Ergebnisse der Reinjektion wird diese Annahme bekräftigen:

Sch = Scharlachserum. Di = Diphtherieserum. N = normales Pferdeserum. Str = polyvalentes Streptokokkenserum.

Name	Menge der 1. Injektion	Eintritt der 1. Serumkrankheit	Intervall	Menge der Reinjektion	Sofortige Reaktion lokal	Sofortige Reaktion allgemein	Beschleunigte Reaktion
III./3	200 Sch		6 Tage	1 Di	+ ? Rötung		
W. Friedrich	Di	?	12 „	150 Sch	+ stark	Urticaria	
P.	200 Sch	5. Tag	12 „	100 Sch	+		
Nr. 18	Di	?	14 „	15 Di	+		
L. Alexandrine	180 N	12. Tag	16 „	2 Di	+ stark		
Nr. 60	8 Di	?	16 „	10 Sch	+	+ durch 2 T.	
M. Elly	12 Di	11. Tag	19 „	5 Di	+ sehr stark	+ durch 2 T.	
K. Elisabeth	180 Sch	13. Tag	19 „	50 Sch	+ sehr stark		
V. 5	200 Sch	7. Tag	20 „	1 Di	+		
Nr. 23	3 Di	?	21 „	6 Di	+		3. Tag
Sch. August	200 Str	11. Tag	24 „	100 Str	+	+	
Nr. 22	370 Sch	14. Tag, schwer	24 „	50 Sch	+ stark	+	
W. Josef	8 Di	12. Tag	27 „	16 Di	+ schwach	+ Kollaps	
Nr. 7	30 Di	?	28 „	2 Di	+ ?	Fieber	
Nr. 29	1 Di	?	29 „	1 Di	+ schwach		
H. Augustine	Di	?	29 „	150 Sch	+ sehr stark	+ durch 8 T.	
St.	1 Di	0	29 „	1 Di erhitzt	+ schwach		6. Tag
I./1	180 Sch	11. Tag	31 „	1·5 Di	+ stark	+ durch 4 T.	
III. 2	150 Sch		32 „	1 Di	+ stark		
K. Heinrich	100 Sch	9. Tag, schwer	34 „	2 Di	+ stark	+	
III. 1	150 Sch		36 „	1 Di	+ stark		
V./3	200 Sch	8. Tag	38 „	1 Di	+ stark		6. Tag
Nr. 28	200 Sch	12. Tag	38 „	1 Di	+ schwach		
V./4	100 Sch	9. Tag	38 „	1 Di	+		
IV. 1	200 Sch	12. Tag	39 „	1 Di	+		
V. 2	316 Sch	13. Tag	41 „	1 Di	+ stark		
Nr. 5	Di	?	42 „	10 Di	+		
Z. Franz	1 Di	?	42 „	5 Di	+	+	
II./1	100 Sch	10. Tag, schwer	49 „	1·5 Di	+ stark		

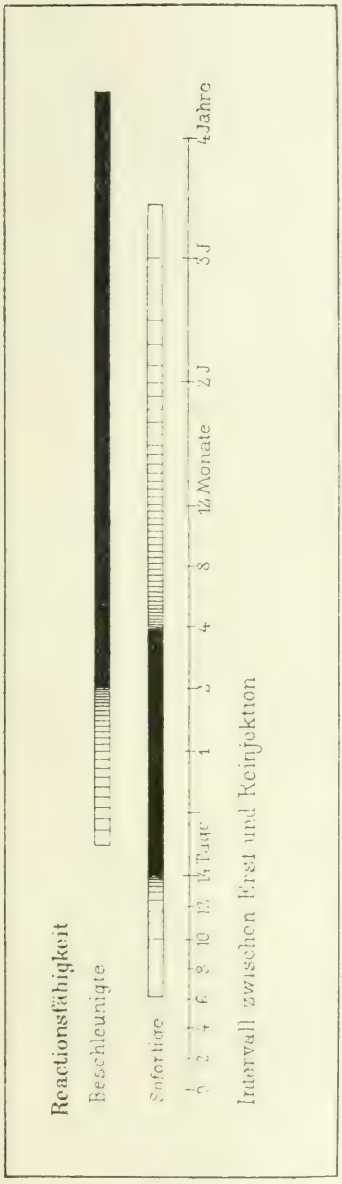
Name	Menge der 1. Injektion	Eintritt der 1. Serumkrankheit	Intervall	Menge der Reinjektion	Sofortige Reaktion		Beschleunigte Reaktion
					lokal	allgemein	
Nr. 14	c 40 Di	+	49 Tage	10 Di	+		7. Tag
H. Leopold	100 Sch	8. Tag, schwer	50 „	2 Di	+	+	
G. Anna	Di	?	2 Mte.	200 Sch	+		5. Tag, schwer
P. Irene	1 Di	0	„	100 Sch	+ sehr stark	+	6. T., durch 8 T.
Nr. 6	20 Di	?	„	10 Di	+		
IV./2	150 Sch erhitzt	0	„	1 Di	+ schwach		
F. Franz	200 Sch	10. Tag	3 Mte.	18 Di	+ ?		6. Tag
Nr. 11	10 Di	13. Tag	4 Mte.	10 Di	+		6. Tag
Nr. 1	10 Di	?	„	10 Di	0		6. Tag
K. Marie	8 Di	12. Tag	„	8 Di	+ schwach		6. T. Urtic., Gelenkschm.
Nr. 43	16 Di		„	8 Di			4. Tag, lokal
M. Anna	5 Di	?	5 Mte.	6 Di	+	+	
V./1	200 Sch	8. Tag	6 Mte.	1 Di	0		7. T., Erythem
Nr. 26	12 Di	?	7 Mte.	6 Di	0		7. Tag
W. Oskar	1 Di	?	9 Mte.	10 Di	0		6. T., Urticaria
Nr. 12	20 Di	15. Tag	9 Mte.	20 Di		+	7. Tag
Nr. 3	Di	?	„	20 Di			5. Tag, lokal
Dr. v. P.	200 Sch	9. Tag	„	1·5 Di	+ schwach		
H. Alfred	8 Di	?	14 Mte.	50 Sch gefroren			6. Tag
K. Anna	18 Di	0	18 Mte	12 Di			6. Tag, heftige Urticaria
C. Karoline	20 Di	0	„	10 Di			6. T. Urticaria
B. Johann	Di	?	„	5 Di			8. T. Exanthem
Nr. 4	Di	?	„	30 Di			6. Tag Fieber, 8. T. Urticaria
Nr. 63	2 Di	?	2 Jahre	8 Di			7. T. Urticaria
L. Josefine	Di	?	3 Jahre	11 Di			7. T. Urt. durch 2 Tage
Nr. 13	10 Di	?	„	2 Di	+		
P. Johann	10 Di	?	„	20 Di	0		6. T. Erythem
Nr. 2	Di	?	4 Jahre	Di			5. Tag
Z. Hermine	16 Di	0	4¼ J.	8 Di			7. Tag allg. Urticaria
L. Robert	16 Di	?	5 Jahre	10 Sch	0		8. Tag allg.
G. Johanna	15 Di	0	„	200 Sch	0		6. Tag sehr heftig
N. Valerie	Di	0	7½ J.	200 Sch	0		5. Tag durch 8 Tage

In der Tabelle sind nur jene Fälle aufgenommen, welche bei der zweiten Injektion eine positive Reaktion ergaben; die Fälle von mehrfacher Injektion sind dabei nicht berücksichtigt, weil sie bei der Anordnung nach der Dauer des Intervalls Schwierigkeiten gemacht hätten.

Wir sehen, daß sich nach der Länge des Intervalls drei Perioden ergeben, welche fließend ineinander übergehen:

1. Intervall von 12—40 Tagen: sofortige Reaktion allein;

2. Intervall von $1\frac{1}{2}$ bis 6 Monaten: sofortige und beschleunigte Reaktion;



Kurve XXVIII.

3. Intervall über 6 Monate: nur mehr beschleunigte Reaktion.

Daß diese Perioden nicht scharf getrennt sind, läßt sich auf den ersten Blick aus der Tabelle ersehen.

Den allmähligen Übergang, sowie die Verteilung der Reaktionsformen soll das folgende Spektrum illustrieren.

Die sofortige Reaktionsfähigkeit, die gewöhnlich in lokalem Ödem, seltener in Allgemeinerscheinungen sich kundgibt, tritt regelmäßig nach 12 Tagen ein. Gegenüber zahlreichen negativen Fällen innerhalb der ersten 12 Tage steht ein einziger positiver, welcher bei einem Intervall von 6 Tagen erysipelatöse Rötung der Injektionsstelle aufwies. Von einem Intervall von 3 Monaten an ist die sofortige Reaktion nicht mehr obligatorisch, nimmt dann allmählig an Häufigkeit ab. Einzelne Fälle kommen aber auch noch später vor; das längste Intervall, bei dem einmal eine sofortige Reaktion erschien, waren 3 Jahre.

Marfan Soc. medic. 26. 5. 05 berichtet ebenfalls über einen Fall von sofortiger Reaktion nach einem 3-jährigen Intervalle.

Diese Beschränkung der sofortigen Reaktion auf eine verhältnismäßig kurze Zeit macht es erklärlich, warum die Tatsache derselben solange übersehen werden konnte. Die meisten Fälle von Seruminjektion kamen bisher bei Diphtherie vor: Wenn Reinjektionen vorgenommen wurden, so erfolgten dieselben in den ersten Tagen der Behandlung vor dem Eintritt der Empfindlichkeit; erfolgte die Reinjektion etwas später, zur Zeit der üblichen Serumerscheinungen, so fiel die sofortige Reaktion mit den von der früheren Injektion herrührenden normalzeitigen Erscheinungen zusammen, und konnte davon nicht auseinandergehalten werden.

Spätere Reinjektionen zur Zeit der höchsten Empfindlichkeit, 20 bis 50 Tage nach der Erstinjektion, kommen bei Diphtherie fast nie vor. Die erste Erkrankung ist um diese Zeit abgelaufen, und vor einer zweiten Diphtherieinfektion schützt die von der ersten Krankheit gebliebene Immunität.

Erst nach Ablauf dieser Immunität kommen wieder hie und da Reinfektionen mit Diphtherie vor; um diese befindet sich der Organismus schon in der 3. Periode, reagiert also nicht mehr sofort, sondern beschleunigt.

Der Unterschied zwischen beschleunigter und normalzeitiger Reaktion ist um so leichter zu übersehen, als ja erste Reaktion um den 6. Tag auch nicht so selten und Vergleich der zeitlichen Reaktion desselben Individuums, von welchem wir ausgingen, nur in wenigen Fällen anstellbar ist.

Die beschleunigte Reaktion taucht zum ersten Male bei einem Intervall von 21 Tagen auf, wo aber die 2. Inkubationszeit nur drei Tage betrug; die typische Inkubationszeit von 4—6 Tagen finden wir vom 3. Monate an; das Ende dieser Periode konnten wir nicht feststellen. Selbst nach $7^1/_2$ Jahren war die beschleunigte Reaktion noch nachweislich.

Klinische Erscheinungen der Reinjektion.

1. Die sofortige Lokalreaktion — das spezifische Ödem.

Überblicken wir nun nochmals die klinischen Erscheinungen, die sich als spezifische Reaktion des Reinjizierten darstellen. Wir haben uns dabei mit der sofortigen und der beschleunigten Serumkrankheit zu befassen und bei der sofortigen Reaktion die lokalen und allgemeinen Erscheinungen zu unterscheiden.

Ein genau beobachteter Fall soll die spezifische Lokalreaktion illustrieren:

Dr. v. P. Vorinjektionen 1902 200 *cm*³ Scharlachserum
1903 5 Injektionen, zus. 29 *cm*³ Diphth.-S.

21./1. 1905, 15 *cm*³ Tetanusserum an der Innenseite des linken Unterarmes.

Die durch die Injektion gesetzte Schwellung nimmt von Anfang an zu:

Nach $1^1/_2$ Stunden: Schwellung 9 : 10 *cm* breit, schwappend, wenig empfindlich. Die Haut darüber zart kleinfleckig gerötet.

Schmerzhaftes Spannungsgefühl.

Nach 5 Stunden: Fiebergefühl. Temperatur 37,4. Die Schwellung erstreckt sich über die ganze Innenseite des Unterarmes, ist sehr empfindlich. Haut darüber diffus gerötet.

Nach 8 Stunden: Umfang des Unterarmes 28 *cm* (vorher 26·5 *cm*).

20 Stunden: Juckreiz. Die Schwellung reicht an der Unterseite des Vorderarmes vom Handgelenke bis hinter das Ellbogengelenk,

ist prall gespannt, diffus gerötet, wie eine Phlegmone. Spontaner Schmerz geringer als gestern, Druckschmerz noch lebhaft. Umfang 32 *cm*. Länge der Schwellung 28 *cm*.

30 Stunden: Umfang 33 *cm*.

3. Tag: Juckreiz. Auf der diffus roten Schwellung schießen vorübergehend blasse Flecke (undeutliche Quaddeln) auf. Umfang 31 *cm*.

4. Tag: Juckreiz und Quaddeln wie gestern. Keine Allgemeinerscheinungen.

Die Schwellung ist weicher, weniger gerötet, aber leicht pigmentiert.

In den nächsten Tagen Abnahme der Schwellung.

8. Tag: Schwellung verschwunden. Geringe Pigmentierung.

Tägliche Blutuntersuchung durch 14 Tage ergibt keine Präzipitinbildung.

Wir haben hier ein durch mehrere Injektionen mit großer Serummenge stark präpariertes Individuum, das noch $1^1/_2$ Jahre nach der letzten Injektion mit spezifischem Ödem reagiert.

Das Charakteristische des spezifischen Ödems liegt in dem Umstande, daß die durch die Injektion von Serum gesetzte Schwellung nicht verschwindet, sondern allmählig in ein immer intensiver werdendes Ödem übergeht. Es geht aber trotzdem Pferdeserum in den Kreislauf über, welches man durch Kaninchen-Antipferdeserum nachweisen kann.

Die Menge der hinzugekommenen Flüssigkeit kann man durch Verdrängung von Wasser bestimmen, was wir auch in einem Falle ausführten; annähernd läßt sie sich aus den Maßen des Umfanges des Unterarmes und der Länge der Schwellung berechnen.

Zur Zeit der maximalen Schwellung nach 30 Stunden betrug der Umfang des Unterarmes 33 *cm* gegen 26·5 *cm* vorher, die Länge der Schwellung 28 *cm* (h).

Die hinzugekommene Masse beträgt $h\,r_1'^2\,\pi - r^2\,\pi h$, was ca. 800 cm^3 ergibt. An Stelle der eingespritzten 15 cm^3 finden wir also eine Ansammlung von Flüssigkeit, welche mehr als das 50-fache Volumen des eingespritzten Serumquantums beträgt.

Bei H., einem später zu beschreibenden Falle, wo die Injektion in den Oberschenkel stattfand, maßen wir einen Umfang von 28 *cm* zu 23 *cm* der Gegenseite. Länge der Schwellung 20 *cm*.

Die Rechnung ergibt eine Ödemmenge von 400 cm^3; die eingespritzten 5 cm^3 hatten sich auf das 80-fache vermehrt.

Stellen wir eine analoge Berechnung für das Ödem bei Versuch V/3 an. Nach Injektion von 1 cm^3 Diphtherieserum schwillt der ganze Arm an; Umfang des Oberarmes 17 : 14 *cm* der Gegenseite, des Unterarmes 18 : 14 *cm*; Länge der Schwellung ca. 38 *cm*.

Die Rechnung ergibt eine Ödemmenge von 220 cm^3, das wäre also in diesem Falle eine Vermehrung auf das 220-fache.

Wir sehen also, daß eine konstante Proportion des Ödems mit der eingespritzten Menge nicht existiert.

Daß die Proportion keine konstante sein kann, ergeben schon die zahlreichen Fälle, wo das spezifische Ödem nicht so hochgradig ist, sondern sich auf die nähere Umgebung der Injektionsstelle erstreckt. (Siehe die Versuchsreihen.)

Der Ausfall von 2 Seruminjektionen bei Dr. v. P. wird dies illustrieren:

Dr. v. P. 21./2. 1903 8 *cm*³ Diphtherieserum in den l. Unterarm. 9 Monate nach Injektion von 200 *cm*³, 10 Tage nach Reinjektion von $1^1/_2$ *cm*³ Diphtherieserum. Sofort nach der Injektion blasse Quaddel 5 : 5 *cm* breit.

Nach 10 Min. zarte Rötung.

Nach 15 Min. Rötung stärker 6,5 : 6,0 *cm*.

Nach 30 Min. 7 : 7 *cm*.

Nach 1 Stunde Rötung schwächer, aber weiter ausgedehnt; 10 : 8 *cm*.

Nach 2 Stunden blasse Rötung 11 : 9 *cm*, deutliche Schwellung.

Nach 24 Stunden Schwellung über der ganzen Außenseite des Unterarmes, Spannungsgefühl.

Nach $2^1/_2$ Tagen Haut noch ein wenig infiltriert, leicht pigmentiert.

Einen noch geringeren Grad zeigte die vorhergehende Reaktion am 11./3. 1903 nach Injektion von $1^1/_2$ *cm*³ Serum; nach $^1/_2$ Stunde Juckreiz, nach 1 Stunde leicht gerötete Schwellung von 1 *cm* Radius.

Diese geringe Reaktion läßt sich im Einzelfalle nicht von denjenigen leichten Rötungen und Schwellungen unterscheiden, wie sie auch bei erster Injektion vorkommen. Solche leichte Reaktionen in der Umgebung der Injektionsstelle kommen auch nach Injektion verschiedener Substanzen, ja selbst von physiologischer Kochsalzlösung, vor.

Die Beurteilung der Menge des Ödems ist dann am leichtesten, wenn nach Injektion einer kleinen Menge — wie in den Versuchsreihen 1—2 *cm*³ — starke Schwellung auftritt. Je größer die zur Injektion verwendete Menge ist, desto schwieriger ist es, die absolute Zunahme der lokalen Schwellung zu konstatieren.

Friedrich W. 16 Mt.

Erste Injektion am 17./11. 1903 wegen Diphtherie.

Zweite Injektion am 29./11. wegen schweren Scharlachs mit 150 *cm*³ Scharlachserum. Intervall 12 Tage.

Nach 14 Stunden: Bauchgegend um die Injektionsstelle in einer Ausdehnung von 11 : 27 *cm* prall infiltriert mit scharf abgesetztem Rande.

Das Ödem hat, wenn man eine Höhe von 2 *cm* annimmt, einen Rauminhalt von 600 *cm*³; das Volumen der injizierten Flüssigkeit ist also um das dreifache vermehrt worden.

Die Haut über dem Ödem ist leicht gelblich; am ganzen Körper finden sich verstreute rote Flecke mit stecknadelkopfgroßen Quaddeln.

Nach $1^1/_2$ Tagen: Die Schwellung ist hart, cyanotisch-gelblich gefärbt, und hat sich auf die Rückenhaut gesenkt. Urticaria an verschiedenen Körperstellen.

Abends Tod durch Pneumonie, welche schon vor der Injektion begonnen hatte.

Ein ganz analoges Bild sahen wir einmal bei einem Kinde, das nach Angabe der Eltern niemals vorher injiziert worden war.

Gustav P. 11 Jahre. 16./3.—3./5. 1904.

Am 16. 3. wegen mittelschweren Scharlachs Injektion von 150 cm^3 Scharlachserum in die Bauchhaut. Vorher niemals Pferdeserum.

Nach 12 Stunden: Injektionsstelle sehr empfindlich, ödematös. Das Ödem reicht bis auf die Haut des Rückens, ist scharf durch einen 2 *cm* hohen wallartigen Rand umgrenzt.

In den nächsten Tagen flacht sich die Infiltration ab, indem sie sich gleichzeitig in die Breite, auf Oberschenkel und Rückenhaut noch ausdehnt. Dabei zeigt sich kein Exanthem, nur eine fleckige undeutliche Rötung auf Bauch und Rücken über der geschwollenen Partie und deren Umgebung.

Am 20./3. ist das Ödem verschwunden.

Das Kind zeigt weiterhin keinerlei Serumerscheinungen.

Ist hier spezifisches Ödem bei einem Erstinjizierten vorhanden gewesen? Für diese Annahme spricht der Umstand, daß nach der unmittelbaren Reaktion keine Späterscheinungen mehr eintreten.

Wir hätten hier ein Kind vor uns, das sich primär wie ein Reinjizierter verhält.

Nur ein Umstand hindert uns, diese Ausnahme unbedingt anzuerkennen, daß nämlich bei kleinen Serumdosen sich ein solches Verhalten bei Erstinjizierten nie zeigte: daß keiner der 30 Kontrollfälle bei den Immunisierungen und keiner der hunderte darauf beobachteten Diphtheriefälle nach Injektion einer kleinen Dosis ein Ödem darbot, das mit einem spezifischen hätte verwechselt werden können.

Wenn eine große Serummenge in die Bauchhaut injiziert wird, ist es also manchmal schwierig zu entscheiden, ob ein spezifisches Ödem vorliegt.

Aus diesen Gründen beschränken wir uns darauf, das spezifische Ödem nur dann anzunehmen, wenn nach Injektion einer geringen Menge von Serum (1—10 cm^3) eine unverhältnismäßig große Schwellung auftritt. Ganz speziell geeignet dazu sind Injectionen von 1 cm^3 in den Unterarm, wo dann nach 12 bis 20 Stunden die Schwellung vom Handgelenke bis über das Ellbogengelenk reicht, blaß oder leicht gerötet ist. So lange die Schwellung zunimmt, ist der Arm äußerst schmerzhaft; die spontane Empfindlichkeit läßt nach, sobald die Schwellung ihren Höhepunkt erreicht hat. Der Druckschmerz hält noch längere Zeit an.

Die Schwellung beginnt genau genommen vom Momente der Injektion, langsam ansteigend; sie erreicht ihr Maximum ungefähr 24 Stunden später, fällt dann im Verlaufe von 2—5 Tagen wieder vollständig ab.

Manchmal findet sich gleichzeitig eine geringe Schwellung und Empfindlichkeit der regionären Lymphdrüsen.

Wir trennen die sofortigen Allgemeinerscheinungen von den lokalen Ödemen, insoferne sie sich als allgemeine Exantheme äußern. Gewisse geringe Allgemeinsymptome, wie Frostgefühl und leichte Temperatursteigerung, sind mit starkem lokalem Ödem wohl immer verbunden.

Beim Menschen kommt es nur ganz ausnahmsweise nach der Reinjektion zu den lokalen Nekrosen, wie man sie bei den vielfach reinjizierten Kaninchen nicht selten sieht. (Arthus.)

Ein Beispiel hiefür gibt der folgende Fall:

Josefa Str. 1. Injektion 9./11. 1894. 10 cm^3 Diphtherieserum.

2. Injektion 13./10. 1897. 1 cm^3 Di.-S. zur Immunisierung. Trotzdem erkrankt das Kind an Diphtherie und erhält

3. am 19. 10. wieder 1500 AE (ca. 8 cm^3).

Am nächsten Tage ist die Injektionsstelle am Bauche schmerzhaft, das Gesicht leicht ödematös.

4. 22./10. nochmals 1500 AE (ca. 8 cm^3).

Zwei Stunden später findet sich oberhalb der Injektionsstelle eine 20-hellerstückgroße Blutung. Haut ringsherum sehr empfindlich, geschwollen. Abends ist die Schwellung über den linken oberen Teil des Bauches verbreitet, enorm schmerzhaft. Temp. 39,4.

23./10. Nachts große Unruhe, Bauchschmerz, Brechreiz, frequente Respiration. Urticaria. Die erste Injektionsstelle gelbbraun verfärbt.

24./10. Frische Urticaria. Die Injektionsstelle bricht in den nächsten Tagen auf, es entleeren sich später große Stücke nekrotischen Gewebes. Allmählige Heilung.

2. Die sofortige Allgemeinreaktion.

Das Auftreten von Fieber, Exanthemen und anderen Allgemeinerscheinungen innerhalb der ersten 24 Stunden nennen wir sofortige Allgemeinreaktion.

Sie kommt nicht ausschließlich bei Reinjizierten vor, sondern in seltenen Fällen auch bei Erstinjizierten.

Es scheint, daß bei erstinjizierten Erwachsenen diese Frühsymptome häufiger erscheinen als bei Kindern.

Wir konnten im Kinderspitale unter zahlreichen Fällen von Serumkrankheit bei Erstinjizierten nur zwei einschlägige finden, während unter den Erwachsenen, welche H. Dozent Pilcz mit Pferdeserum injizierte, mehrere am ersten Tage mit Fieber reagierten. Bei keinem war von einer früheren Injektion etwas bekannt.

Worauf diese als Idiosynkrasie aufzufassende Empfindlichkeit eines nicht vorbehandelten Individuums gegen Pferdeserum beruht, können wir nicht erklären; sie hat mit der durch Vorbehandlung erworbenen Empfindlichkeit wahrscheinlich nichts zu tun.

Diese Ausnahmen durchbrechen nicht das allgemeine Gesetz der Reaktionsveränderung, denn die Fälle, von denen wir ausgingen, sind

solche, bei denen der Verlauf der Reaktion durch Vorbehandlung in charakteristischer Weise verändert wurde, d. h. daß bei demselben Individuum nach erster Injektion eine normale Inkubationszeit von 8—10 Tagen festzustellen war, während der Reinjektion sofortige Reaktion folgte. (S. p. 77—79.)

Als typisches Beispiel einer ausgeprägten sofortigen Allgemeinreaktion diene folgender Fall:

Georg K. war seit Oktober 1902 in einem ungarischen Kinderspitale, wo er zuerst wegen Krupp, dann wegen erschwerten Dekanülements durch 9 Monate in Behandlung stand, und mindestens einmal, wahrscheinlich mehrmals injiziert wurde.

Am 23./3. 1904 wurde das Kind zum Dekanülement auf unsere Diphtheriestation aufgenommen und mit 3 cm^3 immunisiert. Das Intervall seit der letzten vorhergegangenen Injektion ist nicht festzusetzen.

Gleich darauf begann der Patient zu kratzen; an der Injektionsstelle entstand eine handflächengroße Quaddel, am ganzen Stamme eine dichtstehende Urticaria, kleine Quaddeln mit konfluierenden roten Höfen. Gesicht gedunsen. Lebhafter Juckreiz. Im Laufe des Tages mehrmals Erbrechen.

Um 3 Uhr nachmittags — die Injektion war um 10 Uhr vormittags ausgeführt worden — sind keine Quaddeln mehr zu sehen, dafür morbillöse, verstreute Flecke.

Nachts und am frühen Morgen noch mehrere Nachschübe fleckigen Exanthems.

Am 24./3. — nach 24 Stunden — ist die Injektionsstelle hämorrhagisch suffundiert, aber unempfindlich. Keine Drüsenschwellung. Keine Temperatursteigerung.

Wir sehen hier dieselben Symptome, wie in den Fällen Leopold H. p. 77 und Heinrich K. p. 77 als sofortige Allgemeinreaktion: den ganz akuten Eintritt allgemeiner Urticaria, wie er nicht selten bei Idiosynkrasien gegen chemische Mittel gesehen wird.

Die Urticariaeruption beginnt fast gleichzeitig an der Injektionsstelle und am übrigen Körper, ist von starkem Jucken begleitet; im Gesichte treten lebhafte Schwellungen auf, besonders an Lippen und Augenlidern. Das Gefühl äußersten Unbehagens wird noch durch den Brechreiz vermehrt.

Das Allgemeinexanthem trägt meist einen urticariellen Charakter; im vorliegenden Falle kam es nach der ersten Urticaria, die auffallend rasch verschwand, zu einem morbillösen Exanthem, hierauf zu erythematösen Nachschüben unbestimmten Charakters.

Einen so raschen Wechsel der Exantheme finden wir in der normalzeitigen Serumkrankheit nicht; es macht den Eindruck, als wenn die Symptome, die sonst zur Entwicklung 8—14 Tage brauchen, auf 24 Stunden zusammengeschoben wären.

Eiweißausscheidung bei der sofortigen Reaktion haben wir nicht gesehen.

Fieber tritt sehr häufig auf, und erinnert dann an die Tuberkulinreaktion: Bei Injektion am Vormittag tritt es meist noch am selben Nachmittag ein (August Sch. 39,7, Theodor H. 38,8, Leopold H. 38,2) bei nachmittägiger Injektion meist erst am darauffolgenden Tage. (Emilie K. 38,8, Hermann K. 39,2).

In einem Falle sahen wir als sofortige Allgemeinreaktion einen kollapsartigen Zustand.

Derselbe erinnert an die schweren, bis zum Tode fortschreitenden Kollapszustände, wie sie Arthus nach intravenöser Reinjektion von Kaninchen beschreibt.

Es wäre im vorliegenden Falle nicht ausgeschlossen, daß das Serum in eine Vene eingespritzt wurde: die subkutane Blutung, die sich an der Injektionsstelle zeigte, würde darauf hindeuten.

Aus dem Falle ist die allgemeine Lehre zu ziehen, daß intravenöse Seruminjektionen, wie sie namentlich in England und Frankreich öfters empfohlen wurden, lebensgefährlich werden können, wenn sie an einem vorher injizierten Individuum vorgenommen werden; nachdem man eine vorherige Injektion sehr häufig nicht mit Sicherheit ausschließen kann, möchten wir von intravenösen Injektionen überhaupt dringendst abraten.

Josef W.

4. März. Mit Krupp nach Masern aufgenommen, 1500 AE. (8 cm^3); am 8. März entlassen; am 20. März zeigt das Kind ein multiformes Exanthem.

30. März. Mit diphtherischem Krupp aufgenommen. 31. März. Injektion von 3000 IE. (16 cm^3), 27 Tage nach der ersten Injektion.

Um 10 Uhr 15 Min. erfolgt die Injektion in die rechte Bauchhaut. Nach 10 Minuten Rötung und Quaddelbildung um die Injektionsstelle. Kurze Zeit darauf Quaddeln im Gesicht und zerstreut am Körper.

15 bis 20 Minuten nach der Injektion beginnt der Knabe, der früher ganz frisch war, zu erbrechen, er verdreht die Augen, die Extremitäten werden cyanotisch; Puls nicht fühlbar. Speichelfluß.

Unter Zuführung von Exzitantien und warmen Einpackungen erholt sich Pat. allmählich von diesem Kollaps. Bis 3 Uhr nachmittags mehrere Nachschübe von Urticaria. Nachmittags Temperaturanstieg auf 38,4.

Am nächsten Morgen undeutliche Reste von Quaddeln. An der Injektionsstelle eine kronengroße, tief subkutane Blutung (vielleicht war die Injektion in eine Vene erfolgt). Die Haut nur an dieser Stelle infiltriert, die Umgebung zart. Inguinaldrüsen vorspringend, größer als bei der Aufnahme.

2./4. 38,0—37,5. (2 Tage nach der Reinjektion.) Umgebung der Injektionsstelle blutig suffundiert. Drüsen in inguine wie gestern.

3./4. (3. T. p. i.) 37,9—37,6. Kein Exanthem. Rechts 3 bohnengr. und mehrere kleinere, l. 1 Bohne und kleinere; also deutliche Schwellung. Bei der Aufnahme am 31./3. waren die Inguinaldrüsen erbsengroß.

5./4. (5. T. p. i.) In inguine beiderseits je ein dattelgroßes Drüsenpaket nebst mehreren kleineren Drüsen. 37,5—37,3.

6./4. $5^1/_2$ T. p. i. 37.6—37.8. Nachts Auftreten eines morbillösen Exanthems an Stamm und Gesicht, den Rücken freilassend. Am Morgen nur mehr Reste desselben. In inguine r. drei überbohnengr., mehrere kleinere, vorspringend. Links etwas kleiner als rechts.

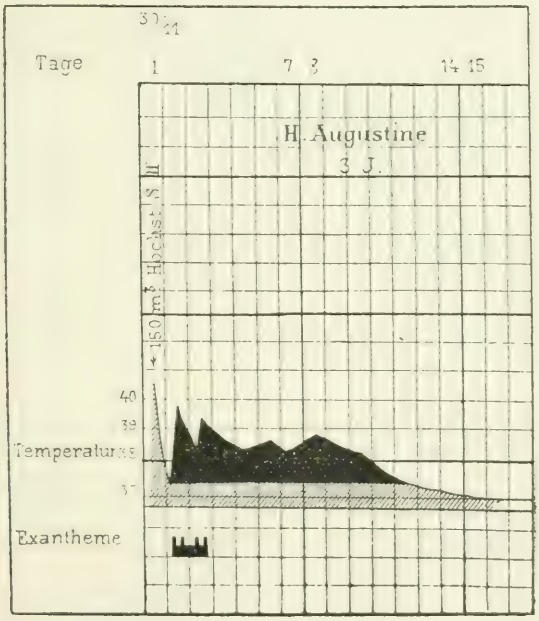
7./4. 37.7—37.4. Kein Exanthem. Drüsen wie gestern.

10./4. (10. T. p. i.). Haut blaß, in inguine eine erbsengr. und mehrere kleinere.

Ob tatsächlich schon einmal beim Menschen durch intravenöse Reinjektion ein Todesfall eingetreten ist, wissen wir nicht. Die Todesfälle der Literatur (Gottstein etc.) beziehen sich auf Erstinjizierte. Wir glauben, daß sie unmöglich dem Serum zugeschrieben werden können, denn bei subkutaner Erstinjektion auch der größten Dosen kommt es nach unserer Erfahrung niemals zu synkopalen Erscheinungen.

Die sofortige Allgemeinreaktion ist bei kleinen Dosen gewöhnlich in 24 Stunden abgelaufen; manchmal dauert sie aber auch länger.

Kurve XXIX.



Augustine H. $3^1/_2$ J.

Vorinjektionen mit Diphtherieserum am 25./9. und 1./11. 1904.

30./11. wegen Scharlachs aufgenommen. Am selben Tage (29 Tage nach der letzten Injektion), 150 cm^3 Scharlachserum. Höchst.

Innerhalb weniger Stunden entwickelt sich allgemeines Exanthem in Form dichtstehender, erbsengroßer, leicht erhabener Efflorescenzen. Auf der rechten Bauchseite (Injektionsstelle) ein pralles, schmerzhaftes Infiltrat mit

leichter Rötung der Haut, welches nach unten bis zu den Labien, nach rückwärts bis zur Wirbelsäule, nach links bis zur linken Mammillarlinie reicht. Hand- und Fingergelenke bei Bewegungen schmerzhaft.

Am nächsten Tage 39,9—38,3. Undeutliche Reste des gestrigen Exanthems. Schmerzen deutlich in Hand- und Fußgelenken, wahrscheinlich auch in den Hüftgelenken und den Gelenken der Halswirbelsäule.

3. Tag. 39,3—38,4. Die Infiltration zurückgegangen, nur mehr in der Inguinalgegend deutlich. An der Dorsalfläche der Handgelenke Reste des Exanthems. Anscheinend Schmerzen in verschiedenen Gelenken. Aspirin ohne Einfluß.

4. Tag. Gelenkschmerzen andauernd. Kein Exanthem.

5. Tag. 38,6—38,3. Bauchdecken unempfindlich. Infiltration der Injektionsstelle geschwunden. Noch geringe Gelenkschmerzen bis zum 11. Tage. Von diesem Tage an fieberfrei.

Aus diesem Falle ergibt sich, daß lokales Ödem und sofortige Allgemeinreaktion sich nicht ausschließen, sondern nebeneinander vorkommen können. (Siehe auch Egon E. p. 83 u. Reaktionstafel p. 89).

Bei einer weiteren Injektion des vorher erwähnten K. Georg, war ebenfalls lokale mit allgemeiner Reaktion verbunden; letztere dauerte durch 3 Tage:

Der Knabe wurde am 9./4., 17 Tage nach der beschriebenen Reinjektion, nochmals mit 5 cm^3 (1500 AE) injiziert wegen eines Belages auf den Tonsillen, in dessen Kultur Diphtheriebazillen gefunden waren.

$8^1/_4$ Uhr morgens Injektion in den l. Oberschenkel. 9 Uhr: Aus der Kanüle fließt reichlich dünnes Sekret. Das Gesicht ist cyanotisch, leicht gedunsen. Die Injektionsstelle ist stärker prominent als unmittelbar nach der Injektion und von einer handtellergroßen Rötung umgeben. 12 Uhr: 39,3 Temperatur (der Knabe hatte in den letzten Tagen von der Larynxaffektion her bis 38,3 gefiebert). Nachmittag tritt eine starke, schmerzhafte Schwellung des Oberschenkels auf.

Erst am nächsten Morgen (24 St. nach der Injektion) beginnen Urticariaeruptionen, die durch $1^1/_2$ Tage andauern; damit sind die Allgemeinsymptome erschöpft.

Dagegen läßt sich die Lokalaffektion durch 8 Tage nachweisen:

10./4. Der linke Oberschenkel ist blaß, livide, prall ödematös, als wenn ein großes muskuläres Hämatom vorhanden wäre. Umfang 28 *cm* gegen 23 *cm* des rechten Oberschenkels.

12./4. Umfang 27 : 23 *cm*, um die Injektionsstelle eine 6 : 4 *cm* ausgedehnte grünliche Suffusion.

Diesmal kam es zu bedeutend stärkerer Lokalaffektion als das erstemal; dafür war aber die Serumkrankheit mit der sofortigen Reaktion beendet, während das erstemal noch eine „beschleunigte Reaktion“ erfolgte, die uns im folgenden als Paradigma dienen soll.

3. Die beschleunigte Reaktion.

Unter beschleunigter Reaktion des Reinjizierten verstehen wir den Eintritt der Serumkrankheit am

5.—7. Tage nach der Injektion. Diese Art der Reaktion unterscheidet sich einerseits von der sofortigen Reaktion durch eine symptomlose Inkubationszeit, andererseits durch die Kürze dieser Inkubationszeit von der normalzeitigen Reaktion des Erstinjizierten.

Der obenerwähnte Georg K. war am 23. 3. 1904 reinjiziert worden, hatte sofortige Allgemeinreaktion gezeigt (p. 97). Dieselbe war am 24./3. schon vollendet. In den nächsten Tagen keine Symptome.

27./3. (5. Tag). Morgens noch frisch. Temperatur 37,1. Mittags Mattigkeit, um 4 Uhr nachmittags 39,5; um 8 Uhr abends treten sehr rasch Schwellungen im Gesichte auf, besonders an Lippen und Augenlidern, gleichzeitig Urticaria im Gesicht, am Halse und Oberschenkel. Geringe Schwellung der Axillardrüsen. Kein Eiweiß. Keine weiteren Symptome.

Die Krankheit setzt also am Nachmittag des 5. Tages unter stürmischen Erscheinungen ein und ist am selben Abend noch vollendet.

Wie wir schon früher erwähnten, ist dieser überstürzte Verlauf in Verbindung mit dem frühen Eintritte so gut wie pathognostisch für die Reinjektion. Es ist uns mehrmals gelungen, bloß aus dem klinischen Bilde einer beschleunigten Reaktion zu erkennen, daß der Patient mit Serum vorbehandelt war.

An Einzelsymptomen kommen dieselben vor wie bei der normalzeitigen Reaktion: Fieber, verschiedene Exantheme, Gelenkschmerzen, Ödeme.

Anna G. Kurve XXVII p. 86.

1. Injektion. Unbekannte Dosis wegen Diphtherie 10 Wochen vor der

2. Injektion. 14./3. 1903 200 cm^3 Scharlachserum am 3. Krankheitstag eines schweren Scharlachs.

Sofortige lokale Reaktion.

Die Injektion erfolgte um 11 Uhr mittags; um 4 Uhr nachmittags war die Injektionsstelle fleckig gerötet, abends zeigte sie enorme Empfindlichkeit; Urticaria auf der Bauchhaut.

Nach 20 Stunden starkes Ödem und lokales papulöses Exanthem.

5. Tag. Universelle Urticaria, die rasch verschwindet.

11. Tag. Urticaria. Ödem der Finger.

12. Tag. Gelenkschmerzen. Hände, besonders die Finger gedunsen, Gewichtszunahme zirka 400 g.

13. Tag. Maximum des Körpergewichtes (1200 g Ödeme). Undeutliche rote Flecken am Stamme. Von nun an nehmen die Ödeme rasch ab, sind am 16. Tage verschwunden. Kein Eiweiß.

7./4. 3. Injektion (13 Wochen nach der ersten, 3 Wochen nach der zweiten Injektion) 1 cm^3 Diphtherieserum (Behring). Leichtes spezifisches Ödem, das nach 48 Stunden noch nachweisbar ist.

Ein typisches Beispiel für den Verlauf einer beschleunigten Reaktion ist Johanna G. Dieser Fall ist um so bemerkenswerter, als das Intervall zwischen erster und Reinjektion $5^1/_4$ Jahre betrug. Bei dieser Patientin haben wir tägliche Leukocytenzählung vor-

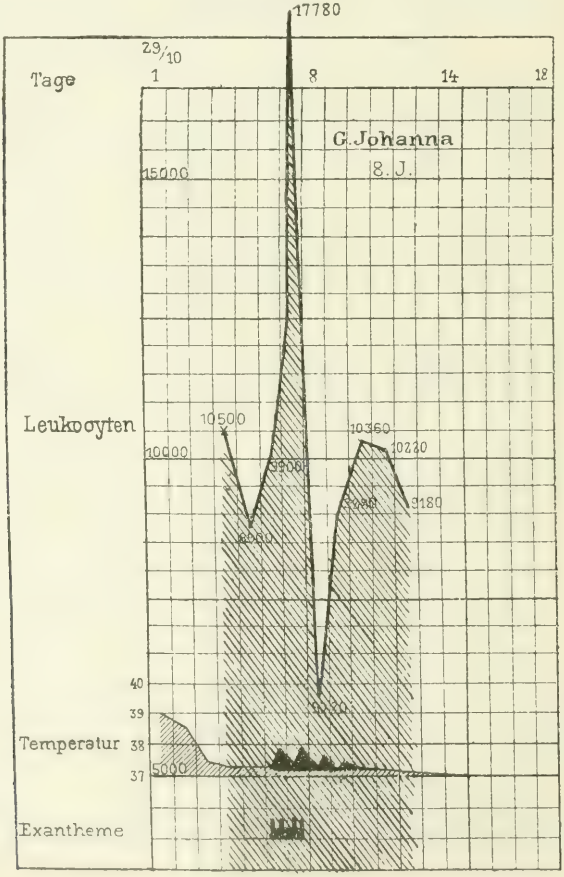
genommen. Es war uns interessant zu sehen, daß zur Zeit der beschleunigten Reaktion ein intensiver Abfall der Leukocytenzahl erfolgt. Dieser entspricht dem Abfall der Leukocytenkurve bei der normalzeitigen Reaktion. (Vergl. Kurve XXX und XXXI.)

Auch in der Leukocytenkurve prägen sich die Charaktere der beschleunigten Serumkrankheit aus: akutes Einsetzen zu einem früheren Termine, Intensität und rasche Beendigung.

Johanna G., 8 J. 27./10. 1903—6./12. 1903.

Anamnestisch ist wichtig, daß Pat. die 2. Scharlacherkrankung mitmacht. Auch das erstemal war Pat. bei uns in Spitalsbehandlung und bekam wegen komplizierender Diphtherie am 25./7. 1898 3000 AE, am 26./7. 1500 AE (= zirka 15 cm^3 Pferdeserum). Damals keine Serumerscheinungen. Nach $5^1/_4$ Jahren wieder aufgenommen, bekam Pat. am 29./10. um $9^1/_2{}^h$ vorm. 200 cm^3 Scharlachserum, am nächsten Tage noch zur Immunisierung 1 cm^3 Diphtherieheilserum.

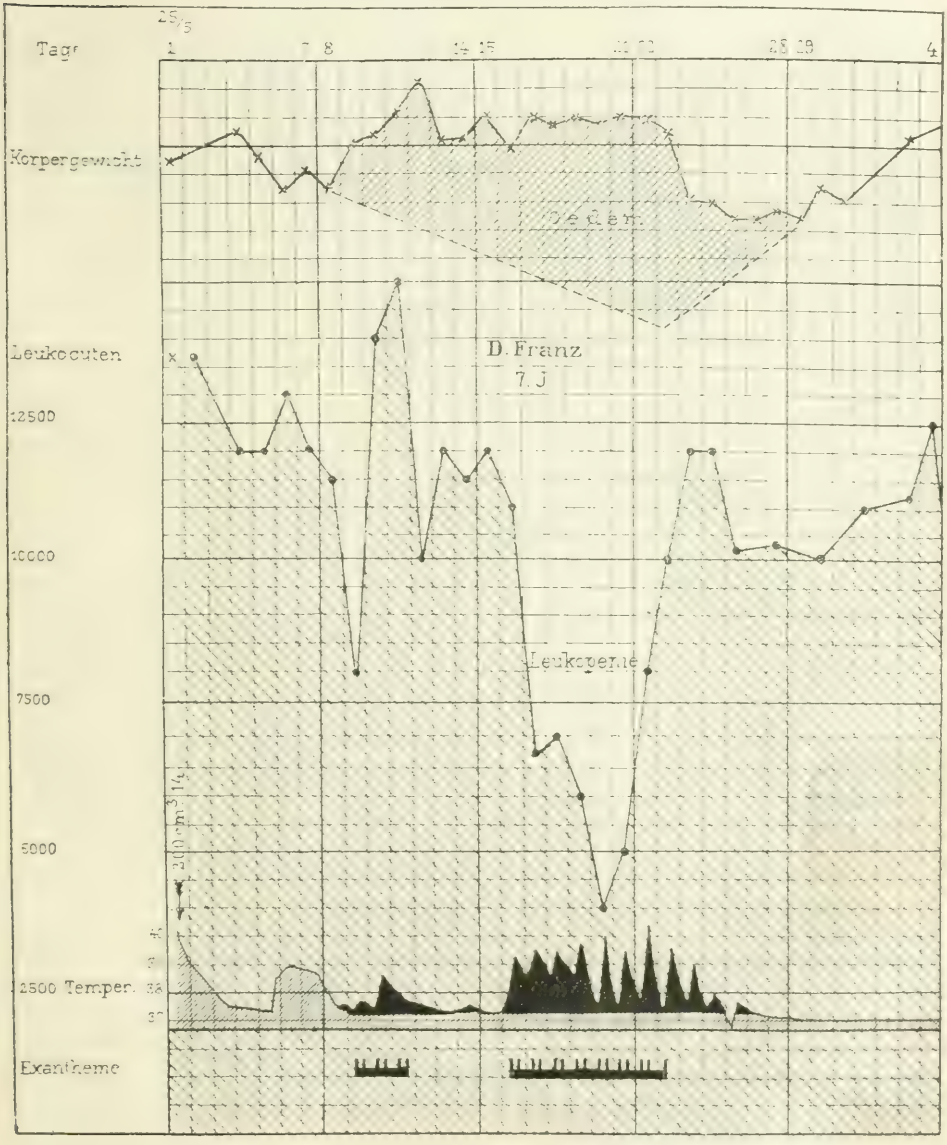
Kurve XXX. (Leukozytenzahl bei Reinjektion).



6. Tag. Geringe Steigerung der Nachmittagstemperatur, abends beschleunigter Puls (108 statt sonstiger 52—78). Um $^1/_24^h$ und $^1/_16^h$ Erbrechen. Um $^1/_26^h$ noch kein Exanthem, um 7° Oberlippe geschwollen.

7. Tag. Auf Wangen, Stirne, Unterarmen und Beinen ein purpurrotes, wenig erhabenes, aus erbsengroßen und größeren, meist zu Netzen verbundenen Flecken bestehendes Exanthem. Auf Brust und Hals zahlreiche kleinste Blutungen (mit Kratzeffekten zusammenhängend). Auf den übrigen Körper-

Kurve XXXI. (Leukozytenzahl bei Erstinjektion.)



teilen undeutliche Exanthemreste. Man würde glauben, eine nach 3—4tägigem Bestehen von Erythema exsudativum verwüstete Haut vor sich zu haben. Am Bauche einige kleine Urticae mit großen roten Höfen. Deutliche Drüsenschwellung der regionären inguinalen und einer thorakalen Drüse. Nachmittags 37,8.

8. Tag. Morgens noch 37·3, weiterhin fieberfrei, Exanthem verschwunden.

Leukozytenzahl:		
1. Tag	. . . . .	10.500
5. „	. . . . .	8.900
6. „	. . . . .	9.900
7. „	. . . . .	17.780
8. „	. . . . .	**5.720**
9. „	. . . . .	9.280
10. „	. . . . .	10.360
11. „	. . . . .	10.220
12. „	. . . . .	9.180

Das Verhalten der Drüsen bei der beschleunigten Reaktion illustriert uns der folgende Fall.

Anna R. 5 J. 25./10.—13./12. 1903.

Im Frühjahre 1903 Diphtherie (mit Serum behandelt). Ein halbes Jahr später 26./10. Reinjektion: 200 cm^3 Scharlachserum in die rechte Bauchhaut.

In axilla und in inguine Drüsen erbsengroß.

4. Tag. In inguine links mehrere Übererbsen, r. mehrere Bohnen, wurstförmig verbacken und leicht vorspringend.

5. Tag. Inguinaldrüsen in Zunahme.

6. Tag. Inguinaldrüsen r. noch größer. Nachmittags gegen 3^h Ausbruch einer ziemlich universellen Urticaria.

7. Tag. Haut stark schuppend, viele Kratzeffekte, einzelne erbsengroße, von rotem Hof umgebene Quaddeln.

8. Tag. Inguinaldrüsen l. Unterbohne, rechts Bohnen.

10. Tag. In inguine rechts eine Wurst aus bohnengroßen Drüsen.

11. Tag. In inguine bdsts. Unterbohnen (keine Wurst mehr).

21. Tag. 1 cm^3 Diphtherieserum. Geringe Schwellung der Injektionsstelle und leichte Schwellung der regionären Lymphdrüsen.

Die Inguinaldrüsen zeigten bereits 3 Tage nach der Injektion eine deutliche Vergrößerung, vom 10. Tage an Abnahme; die große Serummenge von 200 cm^3 wurde mit einer geringfügigen Erkrankung erledigt.

Ähnliche Drüsenschwellung sehen wir bei Robert L. Hier beträgt das Intervall zwischen Erst- und Reinjektion 5 Jahre.

Robert L. 21./11. 1903—3./1. 1904.

War vor 5 Jahren wegen Diphtherie im Spitale (15. April 1898 durch 12 Tage); 2—3 Tage nach der Entlassung morbillöses Exanthem.

Am 22./11. 1904 Injektion von 10 cm^3 Scharlachserum in die rechte Bauchhaut.

8. Tag. Inguinaldrüsen rechts bisher bohnengroß, heute wurstartig vorspringend, Überbohnen und Bohnen, links Bohnen. Auf der Bauchhaut 2 Urticae mit großem roten Hof (wie Wanzenbisse). Ad nates undeutliches genetztes Erythem.

9. Tag. 37.3—37.0. Auf der r. Bauchseite Exanthemreste. Daselbst eine frische breitgehöfte Quaddelgruppe, zerstreut Quaddeln an verschiedenen Körperstellen.

10. Tag. Auf der r. Bauchseite blaßrote, gesonderte Flecke. Keine frischen Quaddeln.

11. Tag. Fieberfrei. Drüsen wie bei der Aufnahme.

Es ist auffällig, daß hier die Inkubationszeit nach der Reinjektion wohl gegenüber der Reaktion nach der ersten Injektion desselben Individuums verkürzt erscheint, daß sie sich aber in ihrer Dauer der normalzeitigen Inkubation nähert.

Ob die beschleunigte Reaktionsfähigkeit das ganze Leben hindurch andauert, oder ob sie zeitlich begrenzt erscheint, können wir noch nicht entscheiden; ebensowenig haben wir darüber Erfahrung ob die beschleunigte Reaktionsfähigkeit durch eine immer längere Inkubationszeit in die normalzeitige zurückkehrt oder ob die beschleunigte Reaktion im weiteren Verlaufe des Lebens so wegfällt, wie wir es bei der sofortigen Reaktion kennen gelernt haben und statt ihr die normalzeitige eintritt.

Die Entscheidung darüber wird erst möglich sein, bis eine größere Anzahl von Jahren seit Einführung der Serumtherapie verflossen sein wird.

Diagnostische Bedeutung der sofortigen und beschleunigten Reaktionsfähigkeit.

Wir haben bereits zu wiederholten Malen die charakteristische Reaktionsform des Reinjizierten von der Seite her betrachtet, daß aus ihr retrospektiv auf eine vorausgegangene Präparierung des Individuums mit Pferdeserum geschlossen werden kann.

Dieser Schluß ist nur bei positivem Ausfall der Reaktion gestattet; aus dem Ausbleiben der sofortigen Reaktion ist jedoch nicht zu schließen, daß keine Vorbehandlung stattgefunden hatte.

Manche Individuen zeigen sich nämlich auf wiederholte Injektionen unempfindlich, ebenso wie es Individuen gibt, die auf die Menge von 200 cm^3 Serum nicht nachweisbar reagieren.

Agnes T. war 4mal auf der Diphtheriestation, wurde injiziert am 22./3. 1898, nach 2 Jahren am 17./10. 1900, wieder 15 Monate später, am 13./1. 1902, und endlich nach einem einmonatlichen Intervalle, am 22./2. 1902. In keinem Falle fand eine deutliche Reaktion statt.

Umgekehrt aber kann man von jedem, der ein spezifisches Lokalödem oder eine typische, rasch eintretende beschleunigte Reaktion zeigt, mit Sicherheit sagen, daß er vorinjiziert worden ist.

Daraus ergibt sich der praktische Wert dieser Reaktionsformen.

Ihre Bedeutung wird durch folgendes erhöht: es gibt Individuen, die auf die erste Injektion von Pferdeserum klinisch nicht reagieren, die sich aber bei der Reinjektion so verhalten, wie Individuen, die das erstemal reagiert haben. Dieser Befund entspricht dem Verhalten der Kaninchen, deren erste Serumkrankheit symptomlos verläuft, während sie auf die Reinjektion das typische Lokalödem zeigen.

Wir können daraus schließen, daß es an den Methoden der Beobachtung liegt, daß die erste Erkrankung nicht festzustellen war; sie erreichte nicht die Schwelle der klinischen Wahrnehmbarkeit, während doch biologische Veränderungen stattgefunden haben.

Gelegentlich einer Versuchsreihe injizierten wir neben anderen vorbehandelten Kindern als Kontrolle ein Kind, welches vermeintlich zum ersten Male Serum bekam; wir waren überrascht zu sehen, daß es ebenfalls eine sofortige Lokalreaktion zeigte. Wie sich später herausstellte, war dieses Kind 29 Tage vorher wegen Diphtherie der Geschwister immunisiert worden.

Franz W., 8 Jahre. 9./3. 1903 1 cm^3 Diphtherieserum (Paltauf). 7./4. (Intervall 29 Tage) 1 cm^3 Behring-Diphtherieserum. Leichte empfindliche Schwellung des Unterarmes, fleckige Rötung um die Injektionsstelle; die Infiltration ist durch 2 Tage nachweisbar.

Wir haben daher in der sofortigen oder beschleunigten Reaktionsfähigkeit ein neues Kriterium für die Diagnose einer bereits durchgemachten gleichen Erkrankung.

Dieser Satz gilt nicht nur für die Serumkrankheit, sondern, wie wir sehen werden, auch für eine Reihe anderer toxischer und infektiöser Erkrankungen (Aktiniengift, Dysenterietoxin, Tuberkulose etc.).

Wir verweisen diesbezüglich vor allem auf das Verhalten der Menschen bei der Revakzination. Die verfrühte und modifizierte Impfreaktion beweist eine vorangegangene Erstimpfung.

III. Teil.

Theorie der Serumkrankheit.

Präzipitinbildung. In vitro nachweisbare Antikörperreaktion.

Wir sind bisher auf dem Boden der klinischen Beobachtung geblieben und haben es mit Absicht vermieden, unsere Erklärung mit den Tatsachen zu vermengen.

Der Unterschied der Reaktion des Erst- und Reinjizierten mußte Anlaß geben, uns theoretische Vorstellungen über sein Wesen zu bilden.

Diese Differenz konnte, wie wir in den Versuchsreihen nachweisen, nicht im Antigen, dem eingespritzten Serum, beruhen, da ja dasselbe Serum zu verschiedenzeitigen und verschiedenartigen Reaktionen führte, je nachdem es zum ersten oder zum wiederholten Male in den Organismus eingeführt wurde.

Daraus ergab sich direkt der Schluß, daß es der Organismus ist, welcher durch die erste Injektion von artfremdem Serum in spezifischer Weise verändert wird und damit eine neue Eigenschaft gewinnt, derzufolge die zweite Reaktion rascher eintritt als das erstemal.

Wenn wir uns nun fragen, welche nachweislichen Veränderungen im Organismus nach Injektion von artfremdem Serum eintreten, so wissen wir aus den Ergebnissen der biologischen Forschung, daß sich im injizierten Organismus spezifische Reaktionsprodukte bilden, die, mit dem Antigen in vitro zusammengebracht, ein Präzipitat geben.

Die Entdeckung des Präzipitins verdanken wir R. Kraus, welcher nachwies, daß das Serum eines gegen Typhus immunisierten Tieres im keimfreien Filtrat einer Typhusbazillenkultur einen Niederschlag hervorruft. — Weiterhin zeigte es sich, daß auch das Serum von Tieren, die mit Blutserum einer fremden Tierart vorbehandelt waren,

mit dem Antigen (dem zur Vorbehandlung verwendeten Serum) spezifische Niederschläge erzeugt.

Tschistovitsch beobachtete, daß das Serum von mit Pferde- oder Aalserum vorbehandelten Kaninchen in dem Pferde- oder Aalserum einen Niederschlag hervorrief.

Einen analogen Befund machte Bordet bei Kaninchen, denen Hühnerserum injiziert worden war.

Die Präzipitinbildung ist, wie schon aus den ersten Mitteilungen hervorging, eine ähnlich spezifische Reaktion wie die Bildung der Immunkörper; sie wurde hauptsächlich von Bordet, Uhlenhut und Wassermann u. a. zu forensischer, von Nuttall zu zoologischer Differenzierung der Blutarten herangezogen.

Hamburger und Moro waren die ersten, die nachwiesen, daß auch im menschlichen Organismus nach Injektion von Pferdeserum Präzipitine gebildet werden.

Sie haben die Vermutung ausgesprochen, daß die Erscheinungen der Serumkrankheit durch das Auftreten der Präzipitine bedingt seien. Sie hatten zuerst die Vorstellung, daß die Exantheme durch mechanische Zirkulationshindernisse bedingt sein könnten, die dadurch entstünden, daß das Präzipitin bei seinem Eintritt ins Blut mit dem noch vorhandenen Pferdeserum eine Präzipitatbildung eingehe. Sie ließen aber diese Vorstellung fallen, weil Rostoski, Michaelis und Oppenheimer nachgewiesen hatten, daß im lebenden Blute sich kein Präzipitat bilde.

In letzter Zeit (Soc. méd. des Hôpitaux 26. 5. 05) sind von Widal und Rostaine gelegentlich von therapeutischen Versuchen bei paroxysmaler Haemoglobinurie Erfahrungen gesammelt wurden, welche die Tierversuche der oben genannten Autoren auch für den Menschen bestätigen.

Widal und Rostaine injizierten Antimenschenserum von Kaninchen und Pferden, das in vitro reichlich Niederschläge gab, subcutan und intravenös. Wenn in vivo Gerinnung eintreten würde, so müßten sich unmittelbar an die Injektion schwere Krankheitserscheinungen durch Verstopfung von Kapillaren angeschlossen haben.

Nun aber verhielten sich die Individuen so, als wenn ihnen einfaches Kaninchen- bezw. Pferdeserum injiziert worden wäre; mit Ausnahme einer einzigen (allgemeine Urticaria) blieben die ersten Injektionen ohne sofortige Folgen, erst bei der Wiederholung zeigten sich lokale Reaktionen, welche, soweit wir aus dem Berichte ersehen können, denen glichen, die wir bei Reinjektion normalen Pferdeserums beobachteten.

Wie wir weiter sehen werden, läßt sich Serumkrankheit und Präzipitinbildung nicht so einfach in kausalen Zusammenhang bringen, da einerseits das Präzipitin meist viel später eintritt als die Krankheit, andererseits selbst starke Serumerscheinungen ohne Präzipitinbildung verlaufen können.

Zeit des Auftretens der Präzipitine.

Die Präzipitine treten nicht unmittelbar im Anschluß an die Injektion artfremden Serums auf, sondern erst nach einem längeren Intervall, das je nach den benützten Tierarten und der verwendeten Seris einigermaßen schwankt.

Von Dungern war der erste, welcher die Bildung der Präzipitine nach einmaliger intravenöser Injektion von Tag zu Tag verfolgte. Er fand, daß nach erster Injektion von Majaplasma bei Kaninchen das Präzipitin nach $4^1/_2$–$5^1/_2$ Tagen auftritt. Er unterscheidet in der Kurve des Präzipitins folgende Phasen: 1. Die Latenzperiode (Inkubationszeit). 2. Das Ansteigen des Präzipitingehaltes. 3. Das Antikörpergleichgewicht. 4. Den Antikörperabfall.

Die zweite Periode dauert ungefähr zwei Tage, die 3. und 4. schwankt bezüglich ihrer zeitlichen Dauer.

Nach subkutaner Injektion von Kaninchen mit Pferdeserum ist die Latenzperiode eine etwas längere; bei 5 Kaninchen, welche mit $^1/_{100}$ ihres Körpergewichtes Pferdeserum injiziert worden waren, trat das Präzipitin 2-mal am 7., 3-mal am 9. Tage ein. (Hamburger und v. Pirquet.) Ein Kaninchen, welches $^1/_{300}$ seines Gewichtes erhalten hatte, zeigte erst am 10. Tage Präzipitineintritt. Diese Verspätung ist aber nicht auf die geringere Dosis zurückzuführen, sondern auf eine individuelle Verschiedenheit, da sich sonst die Inkubationszeit von der Menge des injizierten Serums als unabhängig erweist. (v. Dungern.)

Der Mensch bildet nicht so leicht nachweisliches Präzipitin gegen Pferdeserum als das Kaninchen; selbst Dosen von 200 cm^3 führen nicht immer zu wahrnehmbarer Präzipitinbildung.

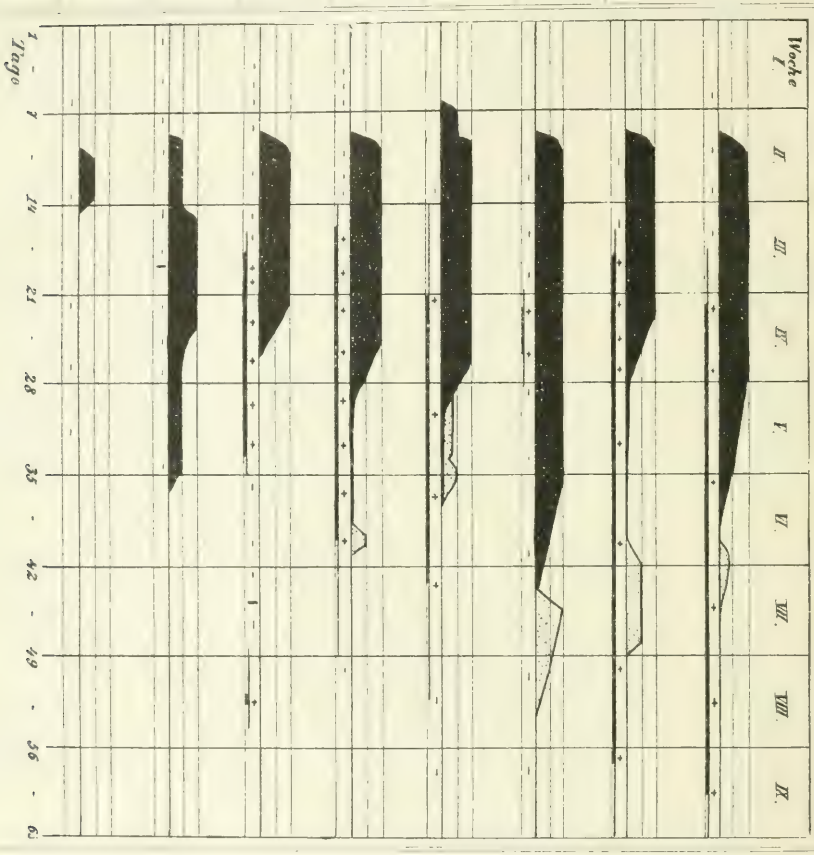
Bei einer Reihe darauf untersuchter Kinder fanden wir den Eintritt des Präzipitins meist am Ende der 3. Woche.

Unsere Untersuchung erfolgte mikroskopisch, und durch Vermischung des kindlichen Serums aä partes mit konzentriertem Pferdeserum. Hamburger, sowie Francioni fanden das Präzipitin bereits vor der 3. Woche. Diese Differenz kann entweder an der Methodik oder an der injizierten Serummenge liegen. Weitere Untersuchungen werden diese Frage entscheiden.

Das Präzipitin bleibt beim Menschen ganz verschieden lange Zeit nachweisbar: bei Fall 1 der Kurve war noch in der 9. Woche ein reichlicher Niederschlag, während Fall 3 schon nach kurzem Bestehen der Reaktion in der 4. Woche kein Präzipitin mehr nachweisen ließ.

Wie verhält sich nun dieser in vitro nachweisbare Antikörper nach der Reinjektion?

Wir können hier 3 Fälle unterscheiden. Erstens die Injektion im Inkubationsstadium, zweitens im Stadium der freien Antikörper, drittens nach dem Verschwinden der Präzipitine.



Die schraffierte Fläche bedeutet die Zeit, in welcher deutliche Serumerscheinungen vorkamen (Fieber, Exantheme etc.); undeutliche Ausläufer derselben sind punktiert.

Die einzelnen Untersuchungen des kindlichen Serums sind mit + oder — bezeichnet, je nachdem diese mit Pferdeserum ein Präzipitat ergaben oder nicht. Die positiven Ergebnisse sind durch eine schwarze Linie verbunden.

Bei Fall 6 und 7 bedeutet | die Reinjektion von 1 *cm.*³ Serum (Immunisierung gegen Diphtherie). Man beachte das Wiederauftreten von Präzipitin in Fall 6 schon am 8. Tage nach der Reinjektion.

Durch Injektion des artfremden Serums in der Inkubationszeit wird die Kurve des Präzipitins nicht wesentlich beeinflußt; erfolgt die Neuinjektion im Stadium der freien Antikörper, so tritt sofort nach der Einspritzung ein rascher Abfall des Präzipitingehaltes ein (v. Dungern p. 88), dessen Intensität von der Menge des neuinjizierten Serums abhängig ist. Es kommt aber im weiteren Verlaufe zu erneuter Bildung von Präzipitin, welches dann die ursprüngliche Höhe des Präzipitingehaltes noch beträchtlich überschreitet.

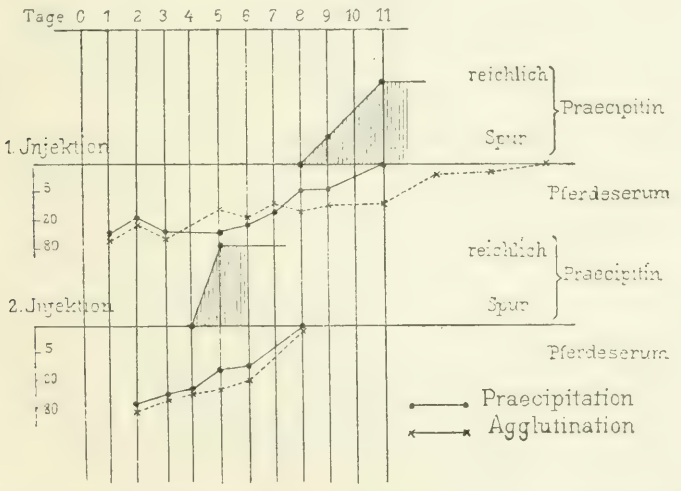
Diese Neubildung erfolgt schon nach einer kürzen Inkubationszeit.

3. Bei Injektion nach Verschwinden der Präzipitine aus dem Serum der vorbehandelten Tiere erscheint der Antikörper nicht nur in vermehrter Menge, sondern bedeutend rascher als das erstemal. (Beschleunigte Reaktionsfähigkeit.)

Von Dungern bringt mehrere Kurven solcher reinjizierter Tiere, aus denen hervorgeht, daß der Antikörper bei der intravenösen Reinjektion schon nach 3 Tagen auftritt.

Hamburger und von Pirquet haben diese Befunde bei mit Pferdeserum behandelten Kaninchen bestätigt; ein charakteristisches Beispiel ist das folgende:

Kurve XXXIII.



Nach dem Vorgange v. Dungerns ist über der Grundlinie das Präzipitin eingezeichnet, unterhalb derselben das im Kaninchen nachweisbare Pferdeserum.

Das Kaninchen erhielt bei der ersten Injektion am 25. Februar 1903 6 cm^3, ca. $^1/_{300}$ des Körpergewichtes, agglutinierenden Scharlachstreptokokkenserums Moser.

In den nächsten Tagen war im Serum des Kaninchens nur Pferdeserum, kein Präzipitin nachweisbar. Das Pferdeserum wurde als präzipitable Substanz

durch Fällung mit einem Kaninchen-Antipferdeserum und gleichzeitig durch Agglutination nachgewiesen. Die Fällung und die Agglutination der Streptokokken gelang noch mit dem aufs 60-fache verdünnten Serum des Kaninchens.

Das Präzipitin tritt zum erstenmal am 9. Tag auf, wird erst am 11. Tag reichlich.

Die zweite Injektion erfolgte mit derselben Serummenge am 18. März 1903, 21 Tage später; um diese Zeit war kein Präzipitin mehr nachweisbar; dasselbe erschien am 5. Tag kritisch in reichlicher Menge.

Entsprechend dem rascheren Auftreten des Präzipitins, verschwand auch nach der zweiten Injektion die präzipitable Substanz (F. Hamburger) und das Agglutinin viel rascher.

Klinische Erscheinungen der Serumkrankheit als Ausdruck der vitalen Antikörperreaktion.

Außer der Präzipitinbildung sehen wir nach Einführung von artfremdem Serum beim Menschen, weniger deutlich beim Tiere, eine andere Reaktionsform, die Serumkrankheit.

Sie tritt nach erster Injektion nach einer 8—12 tägigen Inkubationszeit auf; wiederholt man die Injektion desselben artfremden Serums nach einem größeren Intervalle, so tritt diese Reaktion, wie wir in den vorhergehenden Kapiteln ausführlich dargelegt haben, rascher in Erscheinung; die Inkubationszeit verkürzt sich auf 5 Tage. Diese Form haben wir mit dem Namen „beschleunigte Reaktion“ bezeichnet.

Die Krankheit befolgt also dasselbe Gesetz wie die in vitro nachweisbare Antikörperbildung, das Gesetz der beschleunigten Reaktionsfähigkeit.

Wir stellen deshalb die Theorie auf, daß Antikörperbildung und Krankheit in kausalem Zusammenhang stehen, wobei wir betonen, daß wir den Begriff Antikörper nicht mit Präzipitin identifizieren, sondern ihn weiter fassen. Nur als ein äußerlich nachweisbares Zeichen der im Organismus sich abspielenden Vorgänge ist uns der Verlauf der Präzipitinkurve wertvoll, denn je mehr wir die klinischen Erscheinungen in den Vordergrund stellen, desto klarer wird es, daß die vitale Reaktion viel feiner die Vorgänge im Organismus erkennen läßt, als der Versuch in vitro.

Wir haben in der Klinik der Reinjektion aber nicht bloß die beschleunigte Reaktion kennen gelernt, sondern den Nachweis führen können, daß bei einem gewissen Intervalle nach der ersten Injektion (12 Tage bis zirka 9 Monate) eine eigentümliche Reaktionsform auftritt, die wir als sofortige Reaktion bezeichnet und von der beschleunigten scharf geschieden haben.

Wenn man innerhalb dieser Zeit subkutan Serum einverleibt, so erfolgt ein lokales Ödem, welches innerhalb 24 Stunden in maximalen Fällen bis zur 200-fachen Menge der eingespritzten Flüssigkeit zunimmt.

Daneben kommt es gleichzeitig zu allgemeinen Symptomen, welche klinisch mit jenen Symptomen übereinstimmen, wie wir sie bei normalzeitiger Serumkrankheit zu sehen gewohnt sind: Urticaria, Fieber, Ödeme, Drüsenschwellungen, Gelenkschmerzen.

Aus der Gleichheit der Symptome müssen wir schließen, daß auch für beide Symptomreihen die auslösende Ursache dieselbe ist.

Haben wir die beschleunigte Reaktion mit Antikörperbildung in Zusammenhang gebracht, so müssen wir auch für die sofortige Reaktion die Antikörper verantwortlich machen:

Eine Neubildung von Antikörpern in der manchmal minimalen Zeit zwischen der Einführung des Antigens und dem Ausbruch der Symptome kann nicht angenommen werden. Wir müssen also annehmen, daß die Reaktion auf vorhandene Antikörper zurückzuführen ist.

Die Beschränkung der sofortigen Reaktionsfähigkeit auf eine bestimmte Periode nach der Erstinjektion (12 Tage bis 6 Monate) steht mit dieser Annahme in vollem Einklange.

Daß das Präzipitin früher schwindet als die sofortige Reaktionsfähigkeit, findet darin seine Erklärung, daß eben die vitale Reaktion eine viel feinere ist als der Versuch in der Eprouvette.

Die sofortige Reaktion wirft ein Licht auf den Mechanismus der Serumkrankheit. Bisher konnte man die Vorstellung haben, daß die Bildung des Antikörpers an sich mit Krankheitserscheinungen verknüpft sei: das Serum wäre in diesem Falle nur der auslösende Reiz zur Antikörperbildung.

Bei der sofortigen Reaktion sehen wir aber, daß das Antigen bei der Erzeugung der Krankheitserscheinungen eine wichtige Rolle spielt; hier zeigt es sich deutlich, daß das Zusammentreffen von Antigen mit Antikörpern die Erscheinungen auslöst.

In gewisser Hinsicht läßt sich die sofortige Reaktion mit den Vorgängen in vitro vergleichen: im Stadium der freien Antikörper gibt der Organismus einerseits Präzipitinreaktion, andererseits sofortige vitale Reaktion.

Wir dürfen nicht vergessen, daß der Chemismus der Niederschlagsbildung ebensowenig erklärt ist, wie das Zustandekommen des Exanthems. Wir kennen nur die Bedingungen des Auftretens der Reaktionen:

Genau so wie der Niederschlag auftritt, wenn wir in vitro zu dem antikörperhaltigen Serum einen Tropfen

Pferdeserum zufließen lassen, so tritt das spezifische Ödem, die sofortige Reaktion dann ein, wenn ein antikörperhaltiges Individuum mit Pferdeserum beschickt wird.

Die Reaktion in vivo ist ebenso spezifisch, wie die Reaktion in vitro.

Sind die Antikörper der vitalen Reaktion identisch mit den Präzipitinen?

Wir werden später (S. 120) bei Kaninchenversuchen eine Inkongruenz-Intensität zwischen den Krankheitserscheinungen bei Reinjektion und der Präzipitinbildung sehen; ebenso wird uns diese Inkongruenz durch die Befunde am Menschen illustriert. (Tafel XXXII. p. 110.)

Fall 3., der die intensivsten Krankheitserscheinungen darbot, zeigte im Verlaufe der 5-wöchentlichen Krankheit nur Spuren von Präzipitin; dagegen Fall 6 mit mittelschweren und kurzdauernden Symptomen, starke Präzipitinbildung. Bei Fall 7. und 8. kam es überhaupt nicht zu einer solchen.

Auch bei den Fällen mit starker Präzipitation trifft der Beginn der Erkrankung mit der Nachweisbarkeit des Präzipitins nicht zusammen; ebensowenig läßt sich für die Beendigung eine Übereinstimmung finden.

Francioni stellte bei zahlreichen Kindern Untersuchungen über die Beziehungen von Präzipitinbildung und Serumkrankheit an, in 17 Fällen fanden sich Präzipitinbildung zugleich mit Symptomen der Serumkrankheit, in 4 Fällen Präzipitin ohne Serumkrankheit, in 7 Fällen Serumkrankheit ohne Präzipitinbildung. Marfan, auf den wir noch zurückkommen werden, fand auch keine vollkommene Kongruenz des Präzipitins mit der Empfindlichkeitsreaktion beim Menschen.

Diese Befunde sprechen dafür, daß die Antikörper der vitalen Reaktion den Präzipitinen nicht gleichzusetzen sind. Aus den verschiedenen Immunisierungsprozessen wissen wir, daß durch dieselbe Substanz die Produktion mehrerer Gattungen von nachweislichen Antikörpern angeregt wird. So entstehen zum Beispiel bei Injektion von Typhuskulturen neben den Antitoxinen auch Agglutinine und Bakteriolysine, deren zeitlicher Eintritt und deren Intensität nicht parallel zu gehen braucht.

Im allgemeinen kann man sagen, daß die vitale Reaktion empfindlicher ist als die Reaktion in vitro; besonders was die Dauer der Reaktionsfähigkeit anbelangt: das Präzipitin schwindet regelmäßig 5—9 Wochen nach der ersten Injektion; die sofortige Reaktion hielt jedoch durch einige Monate an und verschwindet erst nach $^1/_2$ bis $^3/_4$

Jahren. Selbst nach $1^1/_2$ Jahren kann sie noch vorhanden sein, wie folgender Fall beweist.

Dr. v. P., mehrmals vorinjiziert, zuletzt am 16. 3. 1903.

Reinjektion am 21./1. 1905. Keine Spur von Präzipitin im Blute. 15 cm^3 Antitetanusserum. Innerhalb weniger Stunden hochgradiges spezifisches Lokalödem. Keine Neubildung von Präzipitin. (Seite 92).

Die vitale Reaktion bei Reinjektion ist eine spezifische.

Als Beweis dafür ist anzuführen:

1. Erstinjizierte geben niemals das charakteristische, hochgradige Lokalödem bei kleiner Serumdosis.

Eine geringe Lokalreaktion, wie Rötung und leichte Schwellung, kommt bei Erstinjizierten vor: dieser Befund zerstört ebensowenig den Wert der positiven Reaktion wie eine geringe Niederschlagsbildung zwischen Seris, die in keinem Antigenverhältnisse stehen.

2. Die Reaktion ist für das betreffende Antigen spezifisch. Die diesbezüglichen Versuche, die wir p. 121 bringen werden, wurden nur am Kaninchen, nicht am Menschen gemacht.

Vorbehandlung mit Pferdeserum erzeugt Empfindlichkeit nur für Pferdeserum, Schweineserum nur Empfindlichkeit für Schweineserum.

Daß es eine spezifische Reaktion für Pferdeserum als solches ist, welche mit dem Antitoxingehalte nichts zu tun hat, geht daraus hervor, daß alle antitoxischen Sera, soweit sie vom Pferde stammen, untereinander die vitale Reaktion geben. Bei unseren Versuchen finden sich promiscue Diphtherie-, Scharlach-, Tetanusserum neben normalem Pferdeserum. (Tafel p. 89.)

Das Wesentliche unserer Auffassung liegt darin, daß die sofortige Reaktion und Empfindlichkeit bei Reinjektion eine vitale Antikörperreaktion ist.

Die Antikörper, die sie bedingen, sind aber nicht identisch mit den Präzipitinen; und nicht die Präzipitatbildung im Organismus bewirkt die Serumerscheinungen, sondern eine chemische Wechselwirkung anderer Art zwischen dem Pferdeserum und dem Antikörper der vitalen Reaktion.

Kehren wir nun zur Erklärung der Serumkrankheit nach erster Injektion zurück. Bei dieser sehen wir die Krankheitserscheinungen erst nach 8—12 Tagen auftreten. Das zur Reaktion notwendige Antigen ist vorhanden, es fehlt das zweite zur Reaktion notwendige Agens, der Antikörper. Dieser bildet sich nach der üblichen Auffassung durch den Reiz des Antigens an den gewöhnlichen Bildungsstätten der Antikörper, Milz, Knochenmark etc. und tritt nach einer längeren

Zeit in den Kreislauf ein. Dort kann er das in den Säften und Geweben der Organismen noch vorhandene Antigen in ähnlicher Weise verändern wie bei der sofortigen Reaktion.

Ob die Bildung der toxischen Substanz einem plötzlichen Eintritte des Antikörpers oder einer allmähligen Veränderung des Antigens durch Reaktionsprodukte des Organismus zuzuschreiben ist, läßt sich bisher nicht entscheiden.

Auf Grundlage der v. Dungern'schen Versuche am Kaninchenauge haben Wassermann und Citron in jüngster Zeit gezeigt, daß die Antikörperbildung nicht bloß aus den früher erwähnten Orten von sich geht, sondern daß das Gewebe an der Eintrittsstelle des Antigens an der Antikörperbildung wesentlich teilnimmt.

Mit dieser Anschauung steht bei der Serumkrankheit die Tatsache in bestem Einklange, daß die ersten Erscheinungen der normalzeitigen Reaktion sehr häufig an der Injektionsstelle zur Beobachtung gelangen. J. Hertzka hat schon 1903 diese Lokalreaktion als Ausdruck lokaler Antikörperbildung ausgesprochen.

Die beschleunigte Reaktion unterscheidet sich von der normalzeitigen dadurch, daß der Antikörper rascher nachgebildet wird, und daher die Krankheit früher zur Beobachtung kommt. Auf ein weiteres Analogon zwischen Antikörperbildung und Krankheit macht die klinische Beobachtung der beschleunigten Reaktion aufmerksam. Wie die Präzipitinkurve bei der Reinjektion nicht nur nach kürzerer Inkubation beginnt, sondern auch steiler und zu einem höheren Punkte aufsteigt, so tritt die beschleunigte Serumkrankheit nicht nur rascher, sondern auch stürmischer in Erscheinung.

Erworbene Überempfindlichkeit.

Von diesem Gesichtspunkte wird auch ein weiteres charakteristisches Zeichen der sofortigen Reaktion erklärlich, das ist die Überempfindlichkeit.

Während nach erster Injektion selbst Mengen von 200 cm^3 Serum häufig zu keinen wahrnehmbaren Symptomen führen, tritt bei der Reinjektion im Stadium der sofortigen Reaktion schon bei 1 cm^3 fast immer ein deutliches Ödem, häufig auch Allgemeinerscheinungen auf.

Um die Überempfindlichkeit zu erklären, müssen wir uns zuerst eine Vorstellung machen, von welchen Faktoren die Intensität der Krankheitserscheinungen abhängt.

Bei der Klinik der ersten Serumkrankheit haben wir den Satz aufgestellt, daß die prozentuelle Häufigkeit der klinisch wahrnehm-

baren Folgen einer Seruminjektion abhängig ist von Art und Menge des injizierten Serums und von der individuellen Disposition.

Wie können wir diese Tatsache mit unseren theoretischen Vorstellungen in Einklang bringen?

Von dem Momente der Serumart und Serumsorte können wir absehen, da es sich immer um Pferdeserum beim Menschen handelt und in der Versuchsreihe dasselbe Serum zu Erst- und Reinjektion verwendet wurde.

Uns bleiben also als Faktoren nur die Menge des Antigens und die individuelle Disposition. Der erstere Faktor läßt sich dadurch ausschalten, daß zur Erst- und Reinjektion dieselbe Menge verwendet wird. Der zweite Faktor, die individuelle Disposition, kann seinen Grund haben in verschieden intensiver Antikörperbildung einerseits, anderseits in verschiedener Empfindlichkeit des Organismus auf die durch den Zusammentritt von Antigen und Antikörper gebildete toxische Substanz.

Nehmen wir ein konkretes Beispiel:

St. (Tafel p. 89) erhielt in einem Abstande von 29 Tagen je 1 cm^3 Diphtherieserum. Das erstemal erfolgte keine, das zweitemal sofortige leichte Ödembildung.

Hier haben wir Art und Menge des Serums gleich, ebenso können wir annehmen, daß das Individuum auf die toxische Substanz als solche gleich empfindlich geblieben ist.

Es bleiben uns hier zur Erklärung der Verschiedenheit der Reaktion nur mehr die absolute Menge des toxischen Körpers. Diese hängt wieder ab von der Menge der zur Zeit der Reaktion in Wechselwirkung tretenden Substanzen.

Die zweite Reaktion erfolgt sofort nach Einführung des artfremden Serums, weil dasselbe durch den vorhandenen Antikörper aufgeschlossen werden kann. Es kann die gesamte Menge des Antigens mit einem Male zur toxischen Substanz werden.

Warum erfolgt das erstemal keine Serumkrankheit?

Wir müssen annehmen, daß trotz des Fehlens klinischer Erscheinungen auch hier ungefähr 8–12 Tage nach der Injektion Antikörper in den Kreislauf getreten sind. In der langen Zeit bis dahin hat die Konzentration des Antigens dadurch abgenommen, daß es im ganzen Körper verteilt ist. In verdünnten Lösungen erfolgen Reaktionen langsam. Die Bildung der toxischen Substanz erfolgt nicht mit einem Schlage, sondern ist auf längere Zeit verteilt. Dadurch erreicht ihre Wirkung nicht die Schwelle der klinischen Wahrnehmbarkeit.

Tierexperimente.

In diesem Lichte werden uns die Tierversuche erklärlich. Dort verläuft regelmäßig die erste Injektion ohne klinische Erscheinungen: erst bei wiederholter Injektion in gewissem Zeitintervalle treten sofortige Reaktionen auf, die bei subkutaner Einführung vom lokalen Ödem bis zur Gangrän, bei intravenöser Einführung von Kollapserscheinungen bis zum akuten Tode variieren.

Diesbezügliche Versuche wurden — im Anschlusse an die Untersuchungen von Richet bei Aktiniengift — von Arthus unternommen und gleichzeitig mit unserer ersten Mitteilung (Arthus am 16., wir am 25. Juni 1903) publiziert.

Arthus sieht bei der Injektion von Kaninchen mit Pferdeserum keinerlei Schädigung, gleichgültig, ob das Pferdeserum subkutan oder intravenös eingeführt wird. Wiederholt man aber die Injektionen alle 6 Tage, so entwickeln sich bei subkutaner Reinjektion beiläufig von der 4. Injektion an immer intensiver werdende Lokalerscheinungen von einfacher ödematöser Infiltration angefangen bis zur Gangrän der Injektionsstelle. Diese lokalen Erscheinungen sind nicht die Folge der Wiederholung der Injektion am selben Orte, denn sie zeigen sich nach neuerlicher Injektion auch dann, wenn die ersten Injektionen intraperitoneal und die neue zum ersten Male subkutan gemacht wurde.

Die Erscheinungen sind weiters nicht die Folge einer Summierung des Serums im Kaninchenorganismus, denn große Mengen auf einmal oder durch einige Tage hintereinander injiziert, haben keine Erscheinungen zur Folge. Bei intravenöser oder intraperitonealer Reinjektion kam es zu viel schwereren Erscheinungen.

Ein Kaninchen, vorbehandelt mit 8 Injektionen, bekommt in die Ohrvene 2 cm^3 Serum. Nach ungefähr einer Minute machte das Tier Niesbewegungen, wurde ängstlich und unruhig, legte sich auf den Bauch, die Atmung wurde frequent, aber nicht dyspnoisch (200—250 Respirationen). Es erfolgten reichlich Stuhlentleerungen, dann legt sich das Kaninchen auf die Seite, dreht den Kopf zurück, macht mit den Pfoten Laufbewegungen und bleibt dann unbeweglich, die Atmung sistiert. Nach einer kurzen Pause, in welcher bei erloschenem Kornealreflex Exophthalmus auftritt, macht das Kaninchen 4—5 Atemzüge und stirbt, etwa 4 Minuten nach der Injektion.

In anderen Fällen schwinden die genannten Erscheinungen in zirka 15 Minuten, das Tier scheint wieder vollkommen hergestellt; es schließt sich aber im weiteren Verlaufe Kachexie an.

Ähnliche Erscheinungen beobachtete Arthus nach wiederholter Injektion von entfetteter und bei 100° sterilisierter Milch; er schließt

daraus, daß alle flüssigen Eiweißsubstanzen einen Zustand der Überempfindlichkeit hervorrufen.

Arthus war auch bekannt, daß beim Menschen nach wiederholten Seruminjektionen „eine mehr oder weniger ödematöse Schwellung der Injektionsstelle" zu beobachten ist.

Unsere Anschauungen differieren in mehreren Punkten wesentlich von Arthus, trotzdem wir in den objektiven Resultaten mit ihm übereinstimmen.

Arthus hält die erste Injektion für klinisch folgenlos („Le serum de cheval n'est pas toxique pour le lapin") und sieht bei der Reinjektion nur die Überempfindlichkeit: die Serumkrankheit nach der ersten Injektion ist ihm entgangen, dadurch mußte ihm der Unterschied der Inkubationszeit bei Erst- und Reinjektion, auf welchen wir unsere theoretische Vorstellung aufbauen, unbekannt bleiben.

Beim Kaninchen ist, im Gegensatze zum Menschen, die Serumkrankheit nach erster Injektion schwierig zu beurteilen: Arthus hat sich überdies die Möglichkeit der Beobachtung dadurch erschwert, daß er, ohne die Erkrankung abzuwarten, in regelmäßigen Intervallen von 6 Tagen je 5 cm^3 Serum nachinjizierte. Wenn er dann von der 4. Injektion ab lokale Erscheinungen bemerkte, die nach den ersten Injektionen stets fehlten, so ist es verständlich, daß er das Hauptgewicht auf die Wiederholung und Gesamtzahl der Injektionen legte und nicht auf das zeitliche Intervall zwischen der ersten Injektion und derjenigen, welche zu lokalen Erscheinungen führte. Charakteristisch für diese Auffassung ist es, daß er den Eintritt der Empfindlichkeit nicht nach Tagen, sondern nach der Zahl der Injektionen berechnet.

Wir konnten im Gegensatze dazu nachweisen, daß schon eine einmalige Injektion Empfindlichkeit hervorruft. Aus dem Vergleich unserer Versuche und der von Arthus ergibt sich, daß nur die Intensität der spezifischen Reaktion durch häufige Wiederholung der Injektionen verstärkt ist, während für das zeitliche Prinzip der sofortigen Reaktion die einmalige Vorbehandlung genügt.

Versuch auf Eintritt und Dauer der lokalen Empfindlichkeit.

Zum Versuche wurden 6 Kaninchen verwendet. Am ersten Tage erhielt Kaninchen A $^1/_{100}$ seines Körpergewichtes Pferdeserum, 5 Tage später Kan. B; zehn Tage nach Injektion des Kan. A wurde das 3. Kaninchen C injiziert, 15 Tage nach A D, 20 Tage nach A E, endlich 25 Tage nach A F.

Am 30. Tage nach der Injektion des ersten Kaninchens erhielten alle gleichzeitig mit dem unvorbehandelten Kontrolltier G je 10 cm^3 desselben Pferdeserums in die Bauchhaut.

Das Kontrolltier zeigt in den nächsten Stunden nach der Injektion eine der Menge des injizierten Serums entsprechende weiche Schwellung,

welche innerhalb 24 Stunden wesentlich abnimmt. Im Gegensatze hiezu entwickelt sich bei E ein derbes, mächtiges, die Injektionsmenge wesentlich übertreffendes Infiltrat in der Umgebung der Injektionsstelle, das, wie schon Arthus nachgewiesen hat, steril ist und mehrere Tage bestehen bleibt.

Schwächere Infiltrate zeigen B und C (Intervall 25, 20 Tage). F und D verhielten sich wie das Kontrolltier.

Wir sehen also, daß auch beim Kaninchen eine einmalige Injektion die Empfindlichkeit hervorzurufen imstande ist. Diese ist nach 5 Tagen noch nicht vorhanden, bei einem 10tägigen Intervalle ist sie deutlich nachweisbar.

Die Tiere wurden unmittelbar vor der Reinjektion auf Präzipitinbildung untersucht, mit Rücksicht auf den Zusammenhang zwischen Präzipitinbildung und Lokalreaktion. Die Stärke der Präzipitinbildung fand sich nicht übereinstimmend mit der Intensität der lokalen Reaktion: das Tier mit 20tägigem Intervall zeigte wohl starke Lokalreaktion bei starker Präzipitinbildung, das Tier mit 5tägigem Intervall keine Lokalreaktion bei Vorhandensein von Spuren von Präzipitin, dagegen zeigte das Tier mit 25tägigem Intervall starke Lokalreaktion, ohne daß im Blute noch Präzipitin nachzuweisen war.

Präzipitable Substanz fand sich in allen Fällen in Spuren.

Eine weitere Blutuntersuchung erfolgte 7 Tage nach der Reinjektion. Die wiederholt injizierten Tiere zeigten fast doppelt so starke Präzipitinbildung als das Kontrolltier, ein Beweis, daß bei der Reinjektion die Antikörper früher und reichlicher gebildet werden.

Das spezifische Ödem.

Während wir beim Menschen eine ganze Reihe von Symptomen als Serumkrankheit beschreiben konnten, kommt beim Kaninchen fast nur die Lokalreaktion zur Beobachtung. Dadurch wird die Bedeutung dieses Symptomes in den Vordergrund gerückt.

Wir pflegen als geeignete Stelle für die Reinjektion beim Kaninchen die Außenseite der Ohrmuschel zu verwenden. Sie hat gegenüber der Bauchhaut den Vorteil besserer Übersichtlichkeit. Ein Beispiel wird zeigen, wie leicht daran die Beobachtungen zu machen sind.

Kan. 68, vorbehandelt am 12./12. 1903 mit 10 cm^3 Pferdeserum in die Bauchhaut; am 4./1. nachmittags (23 Tage später) Reinjektion von 5 cm^3 in das rechte Ohr. Am Morgen des nächsten Tages keine auffällige Schwellung; nachmittags, zunehmend durch 3 Tage, mächtige erysipelatöse Infiltration des Ohres: das Ohr fühlt sich heiß und dick an, hängt herab.

Beim Menschen ist, wie schon früher erwähnt, die Haut des Unterarmes der geeignetste Punkt zur Beobachtung der Reinjektion.

Arthus wies weiter nach, daß die vitale Lokalreaktion eine spezifische ist. Kuhmilch erzeugt nur für Kuhmilch, Pferdeserum nur für Pferdeserum Empfindlichkeit.

Wir konnten ebenfalls die Spezifizität der Reaktion nachweisen, indem wir Pferde- und Schweineserum zur Vorbehandlung von Kaninchen verwendeten: bei der Wiederholung der Injektion ergab sich spezifisches Ödem dort, wo dasselbe Antigen zum zweiten Male verwendet wurde.

Versuche.

1. Injektion am 4./3. 1905, 2. am 15./3. 1905 nach 11 Tagen.

Kan.	Gewicht	1. Injektion (Bauchhaut)		Reinjektion (Ohr)			
				rechts	Ödem	links	Ödem
12	2710	13 cm^3	Schweineserum	3 cm^3 Pfs.	0	—	—
69	2210	11 cm^3		—	—	3 cm^3 Schws.	+
321	2530	12 cm^3		3 cm^3 Pfs.	0	3 cm^3 Schws.	+
92	3150	15 cm^3	Pferdeserum	3 cm^3 Pfs.	++	—	—
431	3000	15 cm^3		—	—	3 cm^3 Schws.	0
102	2960	15 cm^3		3 cm^3 Pfs.	++	3 cm^3 Schws.	+

Bei Menschen kommt es recht häufig ebenfalls nur zu Erscheinungen an der Injektionsstelle, die sich entweder bloß als spezifisches Ödem mit blasser Haut darstellen können, oder es treten gleichzeitig fleckige oder urticarielle Effloreszenzen oder erysipelartige Rötungen an der ödematösen Haut auf. Gerade so, wie diese lokalen Eruptionen analog zu setzen sind den bei Erst- und Reinjektionen zu beobachtenden allgemeinen Hauterscheinungen, ebenso setzen wir das lokale Ödem dem allgemeinen Ödeme gleich, das wir mit den allgemeinen Exanthemen der Erstinjektionen vergesellschaftet sehen.

Das lokale Ödem ist durch die Wage nicht bestimmbar, wohl aber durch Verdrängung von Wasser, bezw. durch Messung.

Wir haben, wie wir früher ausgeführt haben, lokale Ödeme gesehen, bei denen die eingespritzte Serummenge eine 50- bis 200-mal größere Schwellung verursachte. Bei der normalzeitigen Reaktion finden wir ein ähnliches Verhältnis zwischen der eingespritzten Menge und der dadurch gesetzten allgemeinen Schwellung.

Nach Injektion von 10 cm^3 Diphtherieserum kommt es bei Rudolf B. neben Urticaria zur Entwicklung allgemeinen Hautödems, dessen Menge durch die Wage auf 1100 *g* zu bestimmen ist; das Ödem verhält sich zur eingespritzten Menge wie 100 : 1. Kurve II p. 11.

Die Inkonstanz der Proportion zwischen Antigenmenge und Ödem haben wir schon auf p. 94 hervorgehoben; sie gilt auch für das Ödem der normalzeitigen Serumkrankheit.

So hatte Karl A. (p. 50) 2000 *g* Ödeme nach Injektion von 200 *g* Serum, Franz K. (p. 45) bei derselben Dosis nur 400 *g* Ödeme; in vielen Fällen (Otto D., p. 40) sind die Ödeme nicht einmal durch die Wage klinisch nachweisbar. (Kurven XVII, XIV, XIII.)

Die große Verschiedenheit der einzelnen Individuen in der Ödembildung, sowohl beim lokalen als beim allgemeinen Ödem, spricht dafür, daß das Ödem nicht als physikalischer Vorgang aufzufassen ist, der den Zusammentritt von präzipitabler Substanz und Präzipitin begleitet, sondern als Effekt eines toxischen Reizes, bei dem die individuelle Disposition einen größeren Spielraum gewährt.

Daß der Zusammentritt von Pferdeserum mit dem antikörperhaltigen Serum die toxische Substanz macht, versuchten wir noch in der Weise zu bestätigen, daß wir die Bedingungen der Reaktion künstlich in einem unvorbehandelten Tiere herstellten:

3 Kaninchen erhielten je 10 cm^3 Pferdeserum in die Bauchhaut, nach 24 Stunden, wo die Resorption als beendigt, ein aktiver Antikörper aber nicht angenommen werden kann, erhielten 2 Kaninchen je 2 cm^3 Antipferdeserum vom Kaninchen, eines 2 cm^3 normales Kaninchenserum ins Ohr. Während beim letzteren keinerlei Reaktion auftrat, zeigten von den beiden ersten Kaninchen das eine typisches Ödem, das andere geringes Ödem des Ohres.

Mehrfache Versuche, durch Injektion von Mischungen von Pferdeserum und Antipferdeserum, bezw. gleichzeitiger Injektion der beiden Substanzen, endlich durch vorhergehende Präparierung mit Antipferdeserum und nachheriger Injektion von Pferdeserum, spezifisches Ödem zu erhalten führten bisher nicht zu eindeutigen Resultaten.

Erworbene Immunität. Unterempfindlichkeit und Unempfindlichkeit.

Eine naheliegende Frage ist die, ob der Organismus bei weiteren Wiederholungen der Injektionen artfremden Serums die Überempfindlichkeit beibehält, oder ob diese in einen Zustand klinischer Immunität übergeht, wie beim Tuberkulin.

Die Tierversuche sprechen anscheinend entschieden dagegen. Tiere, welche in Abständen von 6—10 Tagen immer weiter reinjiziert

werden, reagieren immer schärfer mit schweren Lokalreaktionen und gehen nach einiger Zeit marantisch zugrunde.

Wolff hat daraus den Schluß gezogen, daß sich das Serum prinzipiell von jenen Körpern unterscheide, gegen die wahres Antitoxin gebildet werde, und hat sie in Analogie mit den Endotoxinen gesetzt.

Die Erfahrungen bei Aalserum sprechen gegen diese Auffassung und für das Vorkommen einer wahren Immunität auch bei diesen Prozessen.

F. Hamburger hat schon 1902 diese Frage studiert, indem er Tieren Eiklar injizierte und als Indikator für die Immunitätsfrage die Eiweißausscheidung im Harne benützte. Er fand, daß nach einiger Zeit die auf Eiklarinjektionen sonst immer beobachtete Albuminurie verschwand. Seine Versuche sind nicht unwidersprochen geblieben.

Unsere Erfahrungen am Menschen berechtigen uns zu keinem endgültigen Urteile.

Dr. v. P. 1. Injektion im Frühjahre 1902. 200 cm^3 Scharlachserum. Die Serumkrankheit setzt nach 8 Tagen ein und dauert eine Woche.

2. Injektion 11./2. 1903. 1·5 cm^3 Diphths. (Intervall 9 Monate.) Nach $^1/_2$ Stunde Juckreiz, nach 1 St. leicht gerötete Schwellung von 1 cm Radius.

3. Inj. 21./2. 1903. (Intervall 10 Tage.) 8 cm^3 Diphth. Serum. Spezifisches Ödem geringen Grades, beschrieben auf p. 94.

4. Inj. 27. 2. Int. 6 Tage.) 6 cm^3 Diphths. Geringe Schwellung.

5. Inj. 5./3. (Int. 6 Tage.) 3 cm^3 Diphths. Kaum nachweisbare Schwellung.

6. Inj. 16./3. (Int. 9 Tage.) 9 cm^3 Diphths. Geringe Schwellung.

Die erste Injektion hat typischen Verlauf. Inkubation von 8 Tagen, also normalzeitige Serumkrankheit. Neun Monate später auf Injektion einer kleinen Serummenge eine minimale, nicht sicher spezifische Reaktion.

Durch diese Injektion scheint die Empfindlichkeit wieder geweckt worden zu sein, denn, als 10 Tage nachher eine größere Menge injiziert wurde, zeigt sich spezifische Lokalreaktion.

Bezeichnend ist, daß durch diese wiederholte Injektion die Empfindlichkeit rascher auftritt als nach der einmaligen, wo wir sie erst in der 3. Woche zu finden pflegen. Es dürfte dies durch die beschleunigte Nachbildung der Antikörper der vitalen Reaktion zu erklären sein.

Die nächsten Injektionen schienen die Voraussetzung zu bestätigen, daß der Körper gegen das Serum unterempfindlich, immun geworden sei.

Schwer in Einklang zu bringen ist aber der Erfolg der 7. Injektion:

Dr. v. P. 21. 1. 1905. Intervall 22 Monate. 1·5 cm^3 Tetanusserum, starkes spezifisches Ödem, beschrieben auf p. 92.

Er stimmt weder mit der Annahme einer zunehmenden Immunität, noch auch mit dem regelmäßigen Verhalten der Reaktionsperioden. Wir haben nach Kurve XXVIII p. 91 festgestellt, daß bei Intervallen über 9 Monate die sofortige Reaktion durch die beschleunigte ersetzt wird.

Allerdings sind in der Tabelle nur die einfach vorinjizierten

Fälle verwendet, und es ist möglich, daß sich durch vielfache Vorinjektion und große Dosen die lokale Empfindlichkeit länger erhält.

Johann Cz., 13 Jahre, aufgenommen wegen septischer Diphtherie. Zu therapeutischen Zwecken wiederholte Injektionen von Diphtherieserum in kurzen Abständen.

1. Inj. 22./3. 1500 AE 6 cm^3 Diphths.
2. Inj. 23./3. Intervall 1 Tag 6 cm^3.
3. Inj. 25./3. (Intervall von der ersten Injektion 3 Tage) 6 cm^3.
4. Inj. 28./3. Intervall 6 Tage 6 cm^3.
5. Inj. 31./3. (Intervall 9 Tage) 3 cm^3.

Bis dahin traten keine Serumerscheinungen auf. Wir befinden uns in der normalzeitigen Inkubation, wo noch keine Empfindlichkeit vorhanden ist. Aus sehr zahlreichen Nachinjektionen in den ersten Tagen wissen wir, daß wiederholte Injektionen während der normalen Inkubationszeit niemals zu einem früheren Eintritt der Erkrankung führen. Sämtliche Dosen summieren sich zu einer einzigen Reaktion, welche so ausfällt, als wenn die gesamte Dosis am ersten Tage auf einmal gegeben worden wäre. Dies erinnert an das Verhalten der Vakzination, wo die in der Inkubationszeit nachgeimpften Stellen zur selben Zeit zur Vollreaktion gelangen wie die primäre Impfpustel (Sobotka u. a.).

Im vorliegenden Falle trat, diesem Gesetze entsprechend, 10 Tage nach der 1. Injektion die Erkrankung in Form eines allgemeinen Exanthems ein.

Noch während der Serumerscheinungen erfolgte die 6. Injektion 3./4. (Intervall 13 Tage) 3 cm^3. Nachmittags allgemeine Urticaria, Gelenksschmerzen.

7. Inj. 6./4. (Intervall 16 Tage) 3 cm^3. Nachmittags 38,2. Morbillöses, im Epigastrium konfluierendes Exanthem. Schmerzen in den Händen. Am 7. und 8./4. Fieber und Gelenksschmerzen. Am 9./4. fieberfrei.

8. Inj. 11./4. (Intervall 21 Tage 3 cm^3. Eine halbe Stunde nach der Injektion Ödem der Injektionsstelle, Urticariazone auf der Haut des Epigastriums, verstreute Urticae am ganzen Körper.

9. Inj. 17./4. (Intervall 27 Tage) 3 cm^3. Gleich nach der Injektion lokales Exanthem. Kein Fieber.

Der Fall ist trotz der zahlreichen Injektionen für die Beantwortung der Frage, ob Immunität gegen das Serum eintritt, nicht sehr günstig. Die ersten 5 Injektionen fallen nämlich in die Inkubationszeit und summieren sich zu einer einzigen Reaktion, welche in verschiedenen Nachschüben durch eine Woche andauert; dadurch ist die Beurteilung der Folgen der 6. und 7. Injektion, welche in die Reaktionsperiode hineinfallen, nicht möglich. Erst die 8. Injektion ist unzweifelhaft von spezifischer, sofortiger Reaktion gefolgt, was durch das lokale Ödem bewiesen wird. Dieses tritt hier nach 21-tägigem Intervall zum ersten Male auf. Nur der Vergleich der Intensität der zwei letzten Reaktionen (8. und 9. Injektion) spricht für eine Ab-

nahme der Empfindlichkeit, da bei gleicher injizierter Menge die letzte Injektion eine geringere Reaktion ergab als die vorhergehende.

Für den Eintritt einer Gewöhnung spricht der folgende Fall:

Johann G., ebenfalls wegen septischer Diphtherie nachinjiziert. Ob in früheren Jahren eine Injektion vorausgegangen war, ließ sich nicht sicher fest stellen.

1. Injektion Am 7./2. 1903. 3000 AE, 18 cm^3.

Am 12./2. (6. Tag) vormittag lokale, nachmittag allgemeine Urticaria.

2. Inj. 18./2. Intervall 11 Tage 4 cm^3 } Beobachtung mangelhaft.
3. Inj. 21. 2. Intervall 14 Tage 4 cm^3 }

4. Inj. 24./2. (Intervall 17 Tage) 4 cm^3 in die Haut des Armes. Nachmittag ist die Injektionsstelle leicht ödematös, ein wenig schmerzhaft.

5. Inj. 27./2. (Intervall 20 Tage) 4 cm^3. Nach einer halben Stunde Umgebung der Injektionsstelle gerötet, nach 24 Stunden der Unterarm leicht infiltriert.

6. Inj. 2./3. (Intervall 23 Tage) 3 cm^3, bald darauf mäßige Schwellung der Umgebung; 24 St. später reaktionslos.

7. Inj. 5./3. (Intervall 26 Tage) 3 cm^3; ohne Reaktion (gut beobachtet).
8. Inj. 8./3. (Intervall 29 Tage) 3 cm^3: ohne Reaktion „
9. Inj. 16./3. (Intervall 37 Tage) 3 cm^3; ohne Reaktion „

Das Kind hat eine sichere Serumkrankheit, bekommt nach dem klinischen Ablaufe derselben noch 8 Seruminjektionen. Ob nach den ersten beiden (2. und 3.) lokale Reaktionen stattfanden, ist nicht zu konstatieren. Sicher ist es aber, daß nach der 4., 5. und 6. spezifisches Ödem sich zeigte und daß später die Reaktionsfähigkeit abnahm.

Marfan[1]) hat in jüngster Zeit, angeregt durch Arthus, eine Reihe von Beobachtungen über die Empfindlichkeit beim Serum veröffentlicht. Er berichtet zunächst über 6 Fälle von sofortiger Reaktion:

Erste Injektion in cm^3	30	50	40	20	40	60
Inkubationszeit und Art der Serumerscheinungen nach der ersten Injektion	5 Tage Urticaria, Gelenkschm. 39,8	8 Tage Urticaria 39,1	8 Tage Erythem	6 Tage Urticaria 39·3	11 Tage Urticaria	9 Tage Urticaria
Intervall	10 Tage	11 Tage	32 Tage	14 Tage	17 Tage	12 Tage
Menge der zweiten Injektion in cm^3	5	5	20	5	5	5
Reaktion	Ödem, Drüsenschw.	Ödem, Drüsenschw.	allg. Urticaria 39,0	Ödem	Ödem	kein Ödem
Präzipitinreaktion	+	+	+	+	++	+

[1]) Marfan und Le Play. Recherches, sur la pathogénie des accidents sérothérapiques. Société médicale des Hôpitaux 24. März 1905.

Der erste Fall, bei dem das erste Exanthem schon nach 5 Tagen eintrat und nach 2 Tagen heftiger Symptome beendet war, bot bereits 8 Tage nach der Injektion reichliches Präzipitin. Es scheint uns aus dem raschen Eintritt aller Symptome wahrscheinlich, daß es sich hier um ein bereits einmal präpariertes Individuum handelte, das mit beschleunigter Reaktion antwortete.

Dem entspricht auch, daß bei der Reinjektion schon nach einem Intervalle von 10 Tagen sofortiges spezifisches Ödem auftrat.

Der Fall VI zeigte die Eigentümlichkeit, daß trotz des Vorhandenseins einer schwachen Präzipitinreaktion kein spezifisches Ödem eintraf.

Die „beschleunigte Reaktion" ist Marfan und Le Play unbekannt, was wahrscheinlich damit zusammenhängt, daß in den gewählten Intervallen (10—32 Tage) die sofortige Reaktion die Regel und eine nachfolgende „beschleunigte" die Ausnahme darstellt.

Für die Frage der Immunität verwertbar sind folgende Fälle von Marfan und Le Play: Fall IV.

1. Inj. 15./10. 1904 20 cm^3 Diphtherieserum.

Nach 6 Tagen allgemeine Urticaria, 39,3 Temp.

Nach 9 Tagen leichte Präzipitinreaktion.

2. Inj. Intervall: 14 Tage. 5 cm^3. Spezifisches Ödem, 38,0°. Starke Präzipitinreaktion.

3. Inj. 19 Tage nach der 1. Inj. 5 cm^3. Spezifisches Ödem, Präzipitation.

4. Inj. 23 Tage nach der 1. Inj. 5 cm^3. Leichte Schwellung, geringes Präzipitat.

5. Inj. 31 Tage nach der 1. Inj. 10 cm^3. Kein Ödem, aber am folgenden Tage leichte Urticaria. Schwaches Präzipitat.

6. Inj. 40 Tage nach der 1. Inj. 5 cm^3. Sehr geringes Ödem; sehr schwaches Präzipitat.

Hier hat also die Lokalreaktion sichtlich im Verlaufe des ersten Monates abgenommen.

Sehr interessant wäre es, wenn der ganze Verlauf der Nachinjektionen von Fall VII beobachtet worden wäre.

Ein 6-jähriges Mädchen, das wegen erschwerten Dekanülements fast 3 Jahre im Diphtheriepavillon lag, erhielt daselbst alle 1 bis 2 Monate je 5 cm^3 Diphtherieserum zur Immunisierung.

Am 15. Juli 1904 stellte sie Marfan in der Société médicale vor als Beweis, daß die Beobachtungen Arthus' für den Menschen keine Gültigkeit hätten: sie hatte bis dahin 24 Injektionen erhalten, und es waren keinerlei Symptome danach bemerkt worden.

Merkwürdig ist, daß sich von nun an der Befund änderte. Die 27. und 28. Injektion ergeben nämlich lokales Ödem und geringe Temperatursteigerung.

Interessant ist auf jeden Fall, daß trotz einer so langen Immunisierungsreihe die Empfindlichkeit noch besteht.

Daß sich nach der 25. und 27. Injektion keine Präzipitine fanden, wäre ein wichtiges Phänomen, wenn die Untersuchung mehrmals wiederholt

worden wäre. Sie wurde aber nur 0, 1 und 2 Tage nach der Injektion vorgenommen. Es wäre möglich, daß sich Präzipitine jedesmal beschleunigt nachbilden, aber vielleicht erst am 4. bis 6. Tage erscheinen. Daß in den ersten Tagen kein Präzipitin gefunden wurde, ist kein Beweis gegen das Auftreten eines solchen überhaupt.

Die Bedeutung der Serumkrankheit für die allgemeine Pathologie.

Als die zwei wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen heben wir die Tatsachen der sofortigen und beschleunigten Reaktionsfähigkeit bei der Serumkrankheit hervor.

Beide Reaktionsformen hatten vor uns keine prinzipielle Beachtung gefunden, nur die mit der sofortigen Reaktionsfähigkeit verbundene Überempfindlichkeit bei verschiedenen Antigenen war bereits von anderen Autoren behandelt worden.

Speziell für die Serumkrankheit war es nur Arthus, welcher gleichzeitig mit uns die Überempfindlichkeit beschrieb und deren Bedeutung erfaßte.

Er ging hiebei von den Untersuchungen Richets[1]) aus, welcher bei Versuchen mit Aktiniengift beobachtete, daß bei erster Injektion die tödliche Dosis für Hunde zwischen 0·2 und 0·18 *g* pro *kg* Körpergewicht beträgt; der Tod erfolgte in keinem Falle früher als nach 10 Stunden.

Bei der Reinjektion — die Einverleibung des Giftes erfolgte stets intravenös — starben die Tiere erstens nach geringeren Dosen (0·15 wirkte stets tödlich) und zweitens viel rascher.

Ein charakteristisches Beispiel ist das folgende:

Ein Hund erhält das erstemal 0·10 *g* Aktiniengift pro *kg* Körpergewicht, zeigt danach kaum deutliche krankhafte Symptome.

Nach 22 Tagen werden ihm nochmals 0·10 *g* pro *kg* in die vena saphena injiziert; einige Sekunden nachher wird die Atmung keuchend. Der Hund kann sich kaum noch schleppen, legt sich auf die Seite, hat Abführen und blutiges Erbrechen, stirbt nach 25 Minuten.

Richet hat zwei verschiedene Körper aus dem Aktiniengifte extrahiert: Das kristallinische Thallassin, welches wenig toxisch wirkt, aber schon in minimalen Dosen Pruritus hervorruft, und das Albumin Kongestin, welches das Ursprungsgift an toxischer Wirkung beiweitem übertrifft und die charakteristischen kongestiven Zustände des Darmkanals bewirkt.

[1]) C. Portier und Ch. Richet, Bull. de la Soc. de Biol. 1902, p. 170. — Ch. Richet, Archivio di Fisiologia 1904, p. 129, und Société de Biol. 21. Jänner 1905.

Mit dem Kongestin hat Richet weitere Versuche angestellt, welche in bezug auf das Verhältnis der Erst- und Reinjektion dasselbe ergaben wie die Versuche mit dem Aktiniengift.

Die tödliche Dosis für das Kaninchen beträgt bei erster Injektion 0·009 pro *kg*, bei Reinjektion liegt sie unter 0·0033.

Richet hat für den Effekt der ersten Injektion, Überempfindlichkeit zu erzeugen, zum Unterschiede von den prophylaktischen den Ausdruck anaphylaktische Wirkung eingeführt.

Die Anaphylaxie (Überempfindlichkeit) braucht zu ihrer Entwicklung eine gewisse Zeit — 3 bis 4 Tage nach der Erstinjektion ist noch keine Überempfindlichkeit vorhanden — sie hält durch lange Zeit an, ist nach einem Jahre noch deutlich. Übertragung durch das Serum des Injizierten auf ein neues Tier gelang nicht. Richet beruft sich auf ähnliche Beobachtungen beim Tuberkulin und beim Tetanus.

Knorr[1]), sowie Behring und Kitashima[2]) fanden, daß Meerschweinchen gegen Tetanustoxin steigende Empfindlichkeit zeigen.

Richet glaubt, in den beiden Körpern, die er aus dem Aktiniengifte darstellen konnte, dem Thallassin und dem Kongestin, die beiden Wirkungen des Giftes getrennt zu haben: das Kongestin wirke anaphylaktisch, das Thallassin prophylaktisch; das Kongestin rufe Überempfindlichkeit hervor, das Thallassin führe zur Immunität.

Aus seinen Versuchen geht unzweifelhaft hervor, daß das Kongestin die anaphylaktische Wirkung in hohem Maße besitzt: dagegen erscheint der Beweis nicht überzeugend, daß einerseits das Kongestin nicht auch immunisierend und andererseits das Thallassin nicht auch anaphylaktisch wirke. Überdies ist es unwahrscheinlich, daß sich eine solche Trennung von gegensätzlichen Körpern bei anderen Stoffen mit anaphylaktischer Wirkung, wie beim Pferdeserum, beim Tetanusgift, Tuberkulin, werde durchführen lassen.

Die Befunde von Richet lassen sich auch mit der Annahme erklären, daß das Kongestin die giftigere, das Thallassin die weniger giftige Komponente ist und daher bei letzterem, wie bei der Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen und Giften, die prophylaktische Wirkung zur Geltung kommen kann.

Serum und Aktiniengift sind wohl beide darin ähnlich, daß sie nicht vermehrungsfähige Substanzen sind. Hingegen besteht zwischen ihnen der bedeutsame Unterschied, daß das Aktiniengift schon das erstemal ohne Inkubationszeit wirkt, während das Serum auch in

[1] Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus. V 1902, 18.

[2] Berl. Klin. Wochenschr. 1901, p. 157.

größter Menge bei Erstinjektion fast ausnahmslos keine unmittelbaren Krankheitserscheinungen nach sich zieht.

Für das Serum konnten wir den Nachweis liefern, daß dasselbe an sich nicht toxisch wirkt, sondern daß der toxische Körper erst durch die Wechselwirkung zwischen Organismus und Antigen entsteht.

Ähnlich wie das Serum verhalten sich auch andere Arten von tierischem Eiweiß, wie z. B. die Milch (Arthus). Spermatozoen (Wolff).

Trotz dieser Verschiedenheit in bezug auf die primäre Toxizität führt die Vorbehandlung in beiden Fällen zu gleichen Veränderungen des Organismus, die klinisch als Überempfindlichkeit erscheinen. Nur die beschleunigte Reaktion kann bei an sich toxischen Substanzen nicht zutage treten, da der integrierende Bestandteil der beschleunigten Reaktion, die verkürzte Inkubationszeit, aus dem Grunde nicht beobachtet werden kann, weil diese Gifte ohne Inkubationszeit krankmachend wirken.

Ganz analog mit dem Aktiniengifte ist die Überempfindlichkeit bei Tuberkulose aufzufassen: Das Verhalten des Tuberkulins ist viel genauer studiert, und es ist hier neben der Überempfindlichkeit ein weiterer Punkt bekannt, nämlich der Übergang dieser Überempfindlichkeit in Unempfindlichkeit, Immunität.

Das Tuberkulin ist ein nicht vermehrungsfähiger Extrakt, stammt aber von einem vermehrungsfähigen Erreger, und wir werden erwarten können, daß bei Infektion mit Tuberkelbazillen geradeso Überempfindlichkeit hervorgerufen wird, wie bei Injektion des Extraktes, bezw. toter Tuberkelbazillen. Damit kommen wir zur Besprechung der Überempfindlichkeit bei infektiösen Prozessen.

Arloing hatte schon 1888 die Meinung ausgesprochen, daß pathogene Mikroorganismen, vor allem die Tuberkelbazillen, lösliche Stoffe ausscheiden, die den Organismus in der Weise beeinflussen, daß die Tiere bei einer späteren Infektion mit denselben Bazillen rascher zugrunde gehen.

Courmont hat diese Frage eingehend an den Tuberkelbazillen studiert (Revue médicale 1891, Nr. 10, p. 831, ref. Zentralbl. f. Bact., Bd. 13, p. 714).

Bazillen der Rindertuberkulose, aus Pleuratuberkeln rein gezüchtet, verursachen bei Kaninchen allgemeine Tuberkulose und töten Meerschweinchen ohne makroskopische Veränderung. Courmont injizierte Tiere mit löslichen Produkten des Tuberkelbazillus, die aus jungen Kulturen durch Filtration gewonnen waren.

Meerschweinchen und Kaninchen reagieren auf diese Injektion niemals. Wurden die derart vorbereiteten Tiere unmittelbar nachher mit Reinkultur geimpft, so verhielten sie sich so wie normale Tiere.

Nahm man jedoch die Impfung einige Tage nach der Einführung der löslichen Produkte vor, so waren die Resultate sehr verschieden.

Impft man nämlich Tieren, die vor 20 Tagen mit Filtrat injiziert waren und sich seither wohl befanden, einen Tuberkel vom Meerschweinchen unter die Haut, so gehen die Meerschweinchen in 15, die Kaninchen in zirka 23 Stunden zugrunde. Die Tiere sterben 16mal rascher als die Kontrolltiere. Diese Prädisposition besteht in voller Höhe vom 4. bis zum 20. Tage nach der Injektion.

Courmont nimmt an, daß der Organismus durch die Vorbehandlung ein günstigerer Boden für die Infektion wird. Er ist „schutzlos der Infektion preisgegeben".

Der Kern der Erklärung Courmonts liegt also darin, daß der Organismus an und für sich Schutzstoffe besitzt, welche die Infektion eindämmen. Die Schutzstoffe werden durch die erste Injektion von löslichen Produkten ausgeschaltet. Diese Vorstellung, der wir noch öfters begegnen werden, wollen wir zur kürzeren Fassung als Ausschaltungstheorie bezeichnen. Warum zur Ausschaltung einige Tage notwendig sind, läßt Courmont unerklärt.

Die Lyoner Schule erweiterte diese Beobachtungen auch auf andere Mikroorganismen, wie Staphylo- und Streptokokken, Bacillus pyocyaneus etc. Rist hat analoge Befunde bei Diphtheriebacillen gemacht.

Strauß und Gamaleïa geben an, daß Tiere nach zweimaliger Injektion von toten Tuberkelbazillen akut zugrunde gehen, während bei erster Injektion große Mengen reaktionslos vertragen werden.

Ähnliche Befunde finden wir bei Babes und Proca.

Entgegen der Additionstheorie von Koch, der sich die meisten deutschen Autoren anschlossen, und entgegen der Ausschaltungstheorie der Lyoner Schule haben Köhler und Westphal schon im Jahre 1891 eine dritte Theorie der Tuberkulinwirkung aufgestellt. Die genannten Autoren meinen, daß durch Vereinigung des Tuberkulins mit Produkten der Tuberkelbazillen in den tuberkulösen Herden ein dritter neuer Körper entstünde, der die klinischen Erscheinungen der Tuberkulinreaktion zur Folge habe.

Eine ähnliche Vorstellung bezüglich des Entstehens der Temperatursteigerung hat Marmorek (Société de biol. 1904): er glaubt, daß der Tuberkelbazillus unter dem Einflusse des Tuberkulins einen pyrogenen Stoff secerniere.

Bail[1]) hat, angeregt durch die Untersuchungen von Detre-Deutsch, die Versuche von Courmont neuerlich aufgenommen und die Überempfindlichkeit für Tuberkulose genau studiert.

Zur Erklärung der Überempfindlichkeit tuberkulöser Meerschweinchen auf Reinfektion hat er eine andere Theorie aufgestellt, die er

[1]) Wiener Klin. Wochenschr. 1905, 15.

auf die Übertragbarkeit der Empfindlichkeit stützt. Wenn man nämlich in einem gewissen Stadium der Tuberkulose ein Tier intraperitoneal reinjiziert, so stirbt es rasch. An der Injektionsstelle bildet sich ein Exsudat, das unvorbehandelten Tieren zusammen mit Tuberkelbazillen injiziert, wieder raschen Tod hervorbringt.

Bail stellt sich vor, daß der Tuberkelbazillus im infizierten Organismus einen löslichen Stoff ausscheide, welcher auf die Leukocyten lähmend wirkt. Diese Substanz hat er Agressin genannt.

Das bei Reinjektion gewonnene Exsudat enthält dieses Agressin: bei den Übertragungsversuchen werden durch dasselbe die Leukocyten, d. i. die Schutzkräfte des neuen Organismus, gelähmt und die giftige Substanz der Tuberkelbazillen selbst kann rasch zur Wirkung kommen. Diese Erklärung entspricht prinzipiell der „Ausschaltungstheorie" Arloings und Courmonts.

Im letzten Jahre hat sich mit der Frage der Überempfindlichkeit auch Wolff beschäftigt und ausgehend von den Untersuchungen Pfeiffers über die Endotoxine ausgedehnte theoretische Erwägungen entwickelt.

Das Endotoxin kommt erst dann zur Wirksamkeit, wenn die bakteriellen Hüllen durch Bakteriolysine, also durch Antikörper frei werden. Sobald das Endotoxin frei wird, wirkt es als solches ohne Inkubationszeit unmittelbar giftig. Pfeiffers und Wolffs Vorstellung über die Wirkungsweise der Endotoxine ist sehr verwandt mit unserer Vorstellung über das Wesen der Serumkrankheit.

Wolff hat auch versucht, die Überempfindlichkeit bei Reinjektion von gelösten Eiweißkörpern in seine Betrachtungsweise hineinzuziehen und hat sich diesbezüglich auf Arthus' und unsere Beobachtungen gestützt.

Die Endotoxintheorie im Sinne der Bakteriolyse läßt sich wohl nicht auf gelöste Eiweißsubstanzen anwenden; man kann sie nur in dem Sinne akzeptieren, daß durch Wechselwirkung der Antikörper mit dem Antigen eine giftige Substanz gebildet werde: dann steht aber Wolff auf demselben Standpunkte, den wir bereits $1^1/_2$ Jahre vor ihm eingenommen hatten.

Wo bakteriolytische Antikörper zur Auslösung der Reaktion mit beitragen, müssen wir uns erinnern, daß die Produktion erst nach einer bestimmten Inkubationszeit erfolgt.

Dies führt uns zur Frage des Wesens der Inkubationszeit, deren Deutung keine einheitliche sein kann.

Die lange Inkubationszeit des Tetanus wurde dadurch verständlich gemacht, daß, wie experimentell nachgewiesen werden konnte, das

Tetanusgift einen weiten Weg entlang der Nerven zurückzulegen hat, bis es in Kontakt mit der giftempfindlichen Zelle kommt.

Bei der Malaria zeigte sich, daß das Intervall zwischen zwei Anfällen darauf beruht, daß nur bestimmte Entwicklungsstufen des Parasiten krankhafte Symptome hervorrufen.

Eine ähnliche Auffassung herrschte für eine Reihe anderer Infektionskrankheiten (wie Masern, Variola etc.), bei denen man die Inkubationszeit als Brütung des Krankheitserregers ansah.

Samuel (Eulenburgs Realenzyklopädie) sagt: „Der Grund der Inkubationszeit liegt höchstwahrscheinlich darin, daß außer der Vermehrung und Wanderung der Infektionskeime noch eine Weiterentwicklung derselben stattfinden muß, welche in diesem Stadium die stürmische pathologische Wirkung hervorbringt."

In Perls allgemeiner Pathologie, von Neelson bearbeitet, finden wir einen ähnlichen Gedankengang:

„Die Inkubationszeit wird sich am leichtesten durch die Annahme erklären lassen, daß der eingedrungene Parasit dem Körper erst gefährlich wird, nachdem er in ihm ein bestimmtes Entwicklungsstadium erreicht hat."

Diese Theorien haben trotz äußerer Verschiedenheit das Gemeinsame, daß sie alle die Ursache der Inkubationszeit einzig und allein in dem Erreger und dessen Stoffwechselprodukten suchen und auf den infizierten Organismus keine Rücksicht nehmen.

Pfeiffer, Wassermann und Wolff nehmen in ihren Erklärungen der Inkubationszeit bei infektiösen Prozessen auf den Organismus mehr Rücksicht.

Die Rolle, die der Organismus dabei spielt, wird aus dem Umstande klar, daß gerade so wie beim Serum die Gesetze der Reaktionsfähigkeit auch bei den infektiösen Prozessen ihre Gültigkeit haben.

Am schönsten tritt wohl die beschleunigte Reaktionsfähigkeit bei der Vakzination zutage. (von Pirquet, Versammlung D. Naturf. u. Ärzte, Kassel 1903.)

Während bei erster Vakzination die Allgemeinreaktion frühestens am 7. Tage eintritt, erscheint sie bei der Revakzination stets wesentlich früher.

Auch der Verlauf der Reaktion ist verändert im Sinne einer bedeutenden Abkürzung und Abschwächung. Je früher die Reaktion eintritt, desto schwächer verläuft der ganze Prozeß.

Wie können wir diese Befunde erklären? Nach der früheren Auffassung der Inkubationszeit und Krankheit, daß der Erreger sich bis zu einer Reizschwelle vermehren müsse, um Symptome auszulösen, müßten wir annehmen, daß der Erreger sich im vorbehandelten Organismus rascher entwickeln und vermehren könnte, als im nicht vor-

behandelten. Wir haben erwähnt, daß Arloing diese Ansicht sogar ausgesprochen hat.

Dagegen spricht schon, daß bei Tuberkulose und Vakzine durch Einführung noch so großer Mengen des Erregers die Inkubationszeit nicht verkürzt wird. Beclère, Chambon und Ménard haben gezeigt, daß bei der Impfung des Kalbes die Erkrankung auch dann nicht früher eintritt, wenn man das Kalb sehr reichlich mit Impfmaterial infiziert.

Die Virulenz des Erregers kann hier nicht die Schuld sein, da ein und dieselbe Lymphe bei Erstvakzinierten normalzeitige, bei Revakzinierten beschleunigte Reaktion hervorruft.

Also auch bei der durch vermehrungsfähige Erreger bedingten Erkrankung gilt das Gesetz der beschleunigten, beziehungsweise sofortigen Reaktionsfähigkeit und Empfindlichkeit.

Einen verwandten Gedankengang bezüglich der infektiösen Erkrankungen finden wir bei Buttersack, der in einer Studie über Heilung und Immunität (Virchows Arch. Bd. 142) davon spricht, daß die Heilung durch Hemmung der Entwicklung des Krankheitserregers auf der Höhe der Erkrankung bewirkt wird. Buttersack meint weiter, daß durch einmalige Erkrankung die Zellen des Organismus durch Übung im Sinne der Anpassungstheorie Darwins die Fähigkeit erlangen, diese Entwicklungshemmung bei neuerlicher Infektion rascher zu bewerkstelligen.

Wir wollen jedoch sofort den wesentlichen Unterschied zwischen der Theorie Buttersacks und unserer auseinandersetzen: Buttersack verlegt den Moment der Entwicklungshemmung, i. e. des Eingreifens des Organismus, auf den Höhepunkt der Erkrankung, während wir schon den Beginn der Erkrankung mit den Antikörpern in Zusammenhang bringen. Unsere Auffassung der Antikörper deckt sich nicht mit dem gewöhnlichen Begriffe der Antitoxine, sondern wir nehmen diesen Ausdruck ganz allgemein als die Summe der spezifischen Reaktionsprodukte des Organismus auf ein eingeführtes Antigen.

Für die Erklärung der Serumkrankheit reicht die Theorie Buttersacks aus dem Grunde nicht aus, weil beim Serum als einer nicht vermehrungsfähigen Substanz Entwicklungshemmung gar nicht stattfinden kann.

Die Auffassung, daß die Antikörper, welche vor der Erkrankung schützen sollen, auch die Krankheit bedingen, klingt im ersten Augenblicke absurd. Dies hat darin seinen Grund, weil wir gewohnt sind, in der Erkrankung nur die Schädigung des Organismus und in Antikörper lediglich antitoxische Substanzen zu sehen. Man vergißt zu leicht, daß die Krankheit nur ein Stadium in der Entwicklung der

Immunität darstellt, und daß der Organismus vielfach nur auf dem Wege der Erkrankung zum Vorteile der Immunität gelangt.

Die moderne Medizin sucht diese Immunität auf Grundlage einer leichten, womöglich lokal ablaufenden Erkrankung zu erzielen (Schutzimpfungen).

Bei den infektiösen Erkrankungen sehen wir deutlich den Vorteil, gewissermaßen die teleologische Bedeutung der beschleunigten Reaktionsfähigkeit.

Je früher die Reaktion des Organismus erfolgt (Impfung) desto weniger Zeit hat der fremde Eindringling gehabt, sich zu vermehren, desto rascher wird er in seiner Entwicklung gehemmt, desto geringer ist der dem Gesamtorganismus zugefügte Schaden.

Bei der Serumkrankheit dagegen hat man den Eindruck, daß es für den Organismus ungünstig ist, bei Reinjektion rascher zu reagieren, denn je rascher die Antikörper das Antigen aufschließen, um so intensiver tritt die Krankheit ein.

Dieser Widerspruch läßt sich vielleicht damit erklären, daß die subkutane Einverleibung eines nicht vermehrungsfähigen Agens in der Natur verhältnismäßig selten vorkommt (Insektenstich, Schlangenbiß), daß sie gewissermaßen eine künstliche Erkrankungsform darstellt. Der natürliche Weg zur Krankheit ist in der großen Überzahl das Eindringen einer geringen Menge von vermehrungsfähigen Erregern.

Dementsprechend sind die Abwehrvorrichtungen des Organismus phylogenetisch auf diesen Modus der Erkrankung eingestellt.

Die beschleunigte Reaktionsfähigkeit ist der bleibende Vorteil, den der Organismus durch das Überstehen der ersten Krankheit erlangt hat.

Im unmittelbaren Anschlusse an die Krankheit befindet sich der Organismus im Stadium der freien Antikörper, als deren Ausdruck wir sofortige Reaktionsfähigkeit und Überempfindlichkeit sehen. Dieses Stadium hat nur eine begrenzte Dauer. Die freien Antikörper sind geschwunden, trotzdem erscheint das Individuum immun.

Das Wesen dieser Immunität besteht jedoch nicht mehr in einer sofortigen Reaktion gegen den Infektionserreger, sondern in einer beschleunigten Nachbildung von Antikörpern.

Dadurch ist der Organismus in den Stand gesetzt, die neuerliche Infektion rascher einzudämmen, zu lokalisieren, wie wir es am besten an dem Ausfall der Revakzination erkennen können.

Diese Fähigkeit beruht nicht mehr auf freien Stoffen in den Körperflüssigkeiten, sondern auf einer durch die erste Erkrankung erworbenen Eigenschaft

der Zellen, in ihr sehen wir einen Ausdruck der zellulären Immunität.

So wie aber die Deutung der Inkubationszeit keine einheitliche sein kann, so gibt es vielleicht auch andere Arten der zellulären Immunität. Wassermanns Betrachtungen über die Anpassung der Gewebe an das Zusammenleben mit ursprünglich pathogenen Mikroorganismen ohne eine nachweisliche Antikörperreaktion weisen auf eine andersartige, durch Unempfindlichkeit bedingte Immunität hin.

Eine Reihe von Erkrankungen, wie Variola, Masern, Varizellen, Röteln, sind dadurch ausgezeichnet, daß das einmalige Überstehen der Krankheit für das ganze Leben einen mehr oder minder sicheren Schutz gewährt. Sie haben die gemeinsame klinische Eigentümlichkeit, daß nach langer, gesetzmäßiger und von der Virulenz des Erregers unabhängiger Inkubationszeit die Dauer der Erkrankung eine zeitlich eng begrenzte ist. Wenn der Organismus nicht an der Erkrankung zugrunde geht, so hat er den Infektionserreger vollkommen überwunden. Derselbe ist für ihn selbst weiterhin unschädlich.

Das Wesen der klinischen Immunität für diese Gruppe von Erkrankungen, als deren Paradigma wir die Vakzine ansehen, besteht nicht in einer erworbenen Unempfindlichkeit gegen den Infektionserreger, sondern in der Fähigkeit zur beschleunigten Reaktion.

Wir waren bestrebt, durch vorliegende Untersuchungen das Interesse für die Serumkrankheit wieder zu erwecken und glauben gezeigt zu haben, daß diese Erkrankung nicht nur vom klinischen Standpunkte, sondern namentlich vom Standpunkte der allgemeinen Pathologie große Bedeutung besitzt: Die Serumkrankheit ist das beste Paradigma einer durch nicht vermehrungsfähige organische Ursache bedingten Erkrankung und ein vortreffliches Objekt zum Studium der dabei sich abspielenden Vorgänge.

Literaturverzeichnis.*)

Adolph. 109 Fälle von Diphtherie mit Behrings Heilserum behandelt. Deutsche med. Wochenschrift 1896, Nr. 3.

Alföldi. Beitrag zur Wirkung des Diphtherie-Heilserums. Pester medic. chirurgische Presse 1895, Nr. 10.

Altmann. Über Heilserumtherapie bei Diphthentis. Deutsche Med. Woch. 1895, p. 230.

*Aronson. Discussionsbemerkung zu Piorkowski's Vortrag. Berl. Medic. Gesellschaft 7./12. 1904.

*Arthus. Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. Soc. de biol. 1903, p. 817. 20./6. 1903.

*Asch, Zur Casuistik der Heilserumexantheme. Berl. Kl. Wo. 1894, Nr. 51.

*Babes und Proca, Untersuchungen über die Wirkung der Tuberkelbacillen und über gegenwirkende Substanzen. Ztschft. f. Hyg. XXIII, p. 331.

*Baginsky A., Zur Serumbehandlung der Diphtherie. Berl. Kl. Wo. 1894. Nr. 52.

— Die Serumtherapie bei Diphtherie. Berlin 1895, Hirschwald.

— Diphtherie und Diphtheritischer Croup (in Nothnagels Handbuch). Wien 1898.

*Baginsky und Katz, Die erste Serie der mit Antitoxin (Aronson) behandelten Diphtheriefälle. Archiv f. Kinderh., 18. Bd., p. 321.

*Bail, Überempfindlichkeit bei tuberculösen Thieren. Wr. Klin. Wo. 1904, Nr. 30.

*— Der acute Tod von Meerschweinchen an Tuberculose. Daselbst. 1905, Nr. 15.

*Barth, Die Nebenwirkungen des Diphtherieheilserums. D. med. Wochensch. 1896, Nr. 25, p. 396.

*Beclère, Chambon and Ménard, Étude expérimentale des accidents postsérotherapiques. Annales de l'Inst. Pasteur 1896.

— Études sur l'immunité vaccinale. Ann. de l'Inst. Pasteur 1896 und 1899.

*Behring, Leistungen und Ziele in der Serumtherapie. D. Med. Wo. 1895, Nr. 38.

*v. Behring und Kitashima, Über Verminderung und Steigerung der ererbten Giftempfindlichkeit. Berl. Klin. Wo. 1901, Nr. 6, p. 157.

*Belfanti und Carbone, Produzione di sostanze tossiche nel siero di animali inoculati con sangue eterogeneo Giorn. della R. acad. di Med. Torino 1898.

Bell G., Uraemie nach Antitoxin. Memorabilien XXXIX, 7. 1895.

*) Die mit einem * bezeichnete Literatur ist von uns im Originale benützt worden, die übrige in Referaten.

Berg H. W., The serum exanthemata observed in the antitoxin treatment of diphtheria: their pathogenesis and possible prevention. New York. Med. Record. Juni 1898.

Biggs H. M., Some experiences in the production and use of diphtheria antitoxine. Med. Rec. 1895 20. 4.

*v. Bókay, Die Heilserumbehandlung gegen Diphtherie im Budapester Stefanie-Kinderspital. H. f. Kdh. 1897, 44. Bd.

*— Meine Erfolge mit Behrings Diphtherieheilserum. D. Med. Wo. 1895. p. 233.

*— Meine Erfahrungen mit dem Moserschen polyvalenten Scharlach-Streptokokkenserum. D. Med. Woch. 1904, Nr. 1.

Bolton Ch., The complications of the serum treatment of diphtheria. Lancet. April 1899.

*Bordet, Sur le mode d'action des sérums préventifs. Annales de l'Institut Pasteur 1896, p. 193.

Brown Val., Antitoxin in the treatment of Diphtheria. Med. Record 27./4. 1895.

Bujwid O., Kann das Antidiphtherieserum schädlich sein? Polnisch, ref. Virchow's Jahrb. 1897, II, p. 659.

*Bulloch, Über die Beziehungen zwischen Haemolysin und Bacteriolysin. Centralblatt f. Bact. 1901, Nr. 29.

*Buttersack, Immunität und Heilung im Lichte der Physiologie und Biologie. Virchows Archiv, Bd. 142, p. 248.

Cairns, On the treatment of diphtheria by the intravenous administration of antidiphtheritic serum. Lancet 20./12. 1902.

Carrière, Des éruptions consécutives aux injections de sérum antidiphtheritique. Rev. internat. de med. et de chirurgie. XIII, 381 (1902).

*Cnyrim, 2 Fälle von Erkrankungen nach Anwendung des Diphtherieserums. D. Med. Wo. 1894, Nr. 48, p. 898.

*Cole, Über die Agglutination verschiedener Typhusstämme. Ztschft. f. Hyg. und Inf. 1904, Bd. 46, und Experimenteller Beitrag zur Typhusimmunität, ebenda.

Courmont, Études sur les substances solubles prédisposantes à l'action pathogène de leurs microbes producteurs. (Revue de Med. 1891, Nr. 10, ref. Centralbl. f. Bact., Bd. 13, p. 714.

*Czeczowiczka O., Zur Kenntnis der durch Cytotoxine im Tierkörper erzeugten Veränderungen. Ztschft. f. Heilkunde, 1903.

Dallera, Considerazioni e casi clinici di trasfusione del sangue. Il Morgagni. 1874. VII.

*Daut, Zur Statistik der Serumexantheme. Jb. f. Kdheilk., Bd. 44. 1897. p. 289.

Davies J. C., Antitoxin in Diphtheria. Medical Record. 1895 27. 4.

*Dehne und Hamburger, Experimentaluntersuchungen über die Folgen parenteraler Einverleibung von Pferdeserum. Wr. Klin. Wochenschr. 1904. Nr. 29.

*Denys et Leclef, Contribution à l'etude du sérum antistreptococcique. Brüssel. Hayez. 1896.

*Detre-Deutsch, Superinfection und Primäraffect. Wr. Klin. Wo. 1904. Nr. 27.

*Dieudonné, Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtherieheilserum etc. Arb. aus d. kais. Gesundheitsamte Berlin, 1897.

Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. Leipzig, Barth 1903.

Dominici, Wiener Med. Wochenschr. 1895 (Transfusion).

Drasche, Über das Heilserum bei Diphtherie. Wr. Med. Wo. 1895, Nr. 6 und 8.

*v. Dungern, Die Antikörper. Jena, Fischer, 1903.

Engel Bey (Casuistik). Berl. Klin. Wo. 1895 (37—41).

*Escherich, Diphtherie, Croup, Serumtherapie. Wien, Prohaska, 1895.

*— Versuche zur Immunisierung gegen Diphtherie auf dem Wege des Verdauungstractes. Wr. Klin. Woch. 1897.

*Francioni, La Malattia da Siero. Lo Sperimentale 1904, p. 767.

— Nota intorno alla questione degli esantemi scarlattiniformi che si presentano nel corso della difterite. (Rivista di clin. pediatrica, Mai 1904.)

*Friedenthal und Levandovsky, Über das Verhalten des thierischen Organismus gegen fremdes Blutserum. Arch. f. Anat. und Physiol. 1899, Bd. 5, 6, p. 531.

Freyberger, Über Lymphdrüsenschwellungen bei Diphtherie. Inaug. Diss., Berlin 1898.

Galitsis, Des éruptions qui surviennent au cours de la diphthérie traitée par le sérum de Roux. Thèse de Paris, 1903.

*Ganghofner, Behandlung der Diphtherie, Handbuch der Therapie innerer Krankheiten von Penzold und Stintzing. Jena 1897. (1. Suppl.-Bd.) 1902 (Bd. I).

*Garnier und Sabaréanu, Die Gewichtsveränderungen im Verlaufe der Blattern. Revue de méd. Juli 1904.

*Gengou, Origine de l'alexine du serum. Ann. de l'inst. Pasteur 1902, p. 68.

*Gerlach, Tod nach einer Antidiphtherieseruminjektion. Therap. Monatshefte, April 1903, p. 198.

Germonig, Bericht über die Behandlung von 263 Diphtheriekranken mit Behrings Heilserum im Civilspitale zu Triest. Wr. Klin. Wo. 21, 22, 1895.

*Gottstein, Über Todesfälle, welche bei der Anwendung des Diphtherieheilserums beobachtet worden sind. Therap. Monatsh. 1896, H. 5. Daselbst Literaturangabe.

*Grawitz, Die Theorie der Schutzimpfung. Virchows Archiv Bd. 84, p. 87.

Guinon et Rouffilange, Un cas d'angine membraneuse traité par le sérum de Roux etc. Sem. méd. 1895, p. 300.

Habel, Kurze Mittheilung über einen Fall von Nachwirkung des Diphtherieheilserums. D. Med. Woch. 1895, Nr. 1.

Hagenbach (Casuistik). Schweizer. Correspondenzblatt 1895, 1.

Haller P. K., Schwere Erscheinungen nach Injektion des Behringschen Heilserums. Russ. p. 151, 1895, ref. Virchows Jahrb. 1895.

*Hamburger F., Zur Frage der Immunisierung gegen Eiweiß. Wr. Klin. Wo. 1902, Nr. 45.

*Hamburger F. und Moro, Über die biologischen nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach Seruminjektion. Wr. Klin. Wo. 1903, Nr. 15.

*Hamburger F., Arteigenheit und Assimilation. Wien, Deutike 1903.

*Hartung, Die Serumexantheme bei Diphtherie (daselbst genaue Literaturangabe bis 1896). Jb. f. Kdh. 1896, p. 72.

Healy J. S., Is the present low mortality in diphtheria due to the use of antitoxin serum. Medical Record. 1895. 23. 4.

*Hecker, Erhebliche Erkrankungen nach der Anwendung des Behring'schen Diphtherieheilserums. Deutsche militärärztl. Zeitschrift, Jahrg. 24, 1895. H. 8. 9. p. 354.

*Heubner, Praktische Winke zur Behandlung der Diphtherie mit Heilserum. D. Med. Wo. 1894. Nr. 36. p. 701.

— Klinische Studien über die Behandlung der Diphtherie mit dem Behring'schen Heilserum. Leipzig 1895.

— Über die Anwendung des Heilserums bei der Diphtherie. Jb. f. Kdheilk., Bd. 38, p. 231.

Hoffner, Todesfall nach Anwendung des Diphtherieheilserums. Wr. med. Presse 1896, Nr. 25.

*Ide, Über die Bildungsgeschwindigkeit verschiedener Antikörper. Fortschritte der Medicin. Nr. 25, 1902.

*Johannessen, Über Injektionen mit antidiphtherischem Serum und reinem Pferdeserum. D. Med. Wo. 1895, Nr. 51.

— Über Immunisierung bei Diphtherie. Deutsche Med. Wochensch. 1895, 13.

*Jörgensen A., Schwankungen des Agglutinationsvermögens des Blutes im Verlaufe des Typhus abdominalis. Centralbl. f. Bact. 1905, Bd. 38, p. 679.

Karlheiner, Über die sogenannten scarlatiniformen Serumexantheme bei. Diphtherie. Wr. Klin. Wo. 1902, Nr. 43.

*Karlinski, Beeinflußt das Diphtherieheilserum irgendwie den Stoffwechsel im gesunden Organismus? Wr. Med. Wo. 1895, Nr. 8.

*Kassowitz, Die Erfolge des Diphtherieheilserums. Ther. Monatsh. 1898

Kaupe, Ein Fall von Idiosynkrasie gegen Diphtherieheilserum. Berl. Klin. Wo. 44, 1899.

*Knorr, Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus. V 102, 18.

*Knöpfelmacher W., Die Heilserumbehandlung der Diphtherie im Carolinen-Kinderspitale in Wien. Wr. Klin. Wo. 1895, Nr. 50.

*Köhler und Westphal, Eine neue Theorie zur Erklärung der Wirkung des Koch'schen Heilmittels auf den tuberculösen Menschen. D. Med. Wo. 1891, p. 839.

Kossorotoff, Über die Veränderung des Blutes und einiger Organe bei Kaninchen nach subcutaner Injection von Diphtherieheilserum. (Ref. Jahrb. f. Kdh. 1898.)

*Kraus R., Über spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten von Cholera. Wr. Klin. Wo. 1897.

*— Über diagnostische Verwertbarkeit der spezifischen Niederschläge. Wr. Medic. Wochenschr. 1901.

*Kraus R. und Levaditi, Comptes rendus de l'acad. des sciences. 5 IV, 4.

*Krückmann, Ein Vergiftungsfall mit Behring'schem Diphtherieheilserum. Therap. Monatsh. 1896, H. 6.

*Kucharzewski, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Heilsera und des normalen Pferdeserums auf das Blut. Wr. medic. Presse 1903, Nr. 44.

Kurth, Die Ergebnisse bei der allgemeinen Anwendung des Diphtherieheilserums in Bremen. D. Med. Wo. 1895, Nr. 28.

*Landois L., Die Transfusion des Blutes. Leipzig 1875.

*Landois, Artikel „Transfusion" in Eulenburgs Realencyclopädie. 3. Aufl., 1900. Daselbst genaue Literaturangabe.

Landouzy, Incidents du traitement par le sérum. Gaz. des hopitaux Nr. 145. 20./12. 1894.

*Landsteiner, Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Centralbl. f. Bact., Bd. 25, 1899, p. 546.

Langerhans, Tod durch Heilserum. Berl. Klin. Wo. 1896, Nr. 27.

*Leiner, Über die sogenannten scarlatiniformen Serumexantheme bei Diphtherie. Wr. Klin. Wochenschrift 43, 1902.

Lenhartz, Zur Heilserumfrage bei der Vorbeugung und Behandlung der Diphtherie. Centralbl. f. Kinderh. 1896, p. 2.

*Lentz, Über einen Fall von Urticaria haemorrhagica. Berl. Klin. Wo. 1898, Nr. 39.

Lobligeois, Le diagnostic des erythèmes scarlatiniformes et de la scarlatine apparaissant au cours de la diphthérie. Gaz. hebdom. 27./2. 1903.

Löhr, Über Immunisierungsversuche gegen Diphtherie. Jb. f. Kinderh., 43. Bd. 1898, p. 67.

*Lublinski, Über eine Nachwirkung des Antitoxins bei Behandlung der Diphtherie. D. Med. Wo. 1894, Nr. 45, p. 847.

Malinowski A., Die Serumbehandlung der Diphtheriekranken. Gazeta lekarska 1895 (ref. Virch. Jb.).

Marcuse, Beitrag zu den schädlichen Nebenwirkungen des Diphtherieheilserums. D. Med. Wo. 1895, Nr. 35, p. 577.

*Marfan et Le Play, Recherche sur la pathogénie des accidents sérothérapiques. Extrait des Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris séance du 24./3. u. 19./5. 1905.

Marmorek, Der Streptokokkus und das Antistreptokokkenserum. 1895, cit. b. Hartung.

Mendel, Hauthaemorrhagien nach Behrings Heilserum. Berlin. Klin. Wo., p. 1088, 1894.

*Mendelsohn Ludwig, Erfahrungen über die Behandlung des Scharlachs mit Antistreptokokkenserum. Deutsche Med. Wochensch. 1905, p. 461.

*Menzer, Serumbehandlung b. acutem und chronischem Gelenkrheumatismus. Ztschft. f. klin. Med. 47. 1902, p. 109.

Michaelis und Oppenheimer, Arch. f. Anat. und Physiologie. (Physiol. Abth. (Supplement 1902.)

Moizard et Perregoux, 231 cas de diphthérie traités par le sérum antidiphthéritique Gaz. des Hopitaux. 13./22. 1894.

Moizard et Bouchard, Bull. et Mém. d. l. Soc. Médic. des Hôpitaux. 5./7. 1895.

Montard, Martin et Richet, Injections intraveineuses de lait et de sucre. Soc. de Biol. 26./7. 1879.

Monti, Beitrag zur Anwendung des Heilserums gegen Diphtherie, zit. nach Hartung.

*— Zur Frage der Serumexantheme, Arch. f. Kdh. 1903, p. 390.

*Moser P., Über die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlach-Streptokokkenserum. Berlin, Karger 1902.

Mya, Sull' azione fisiologica del siero antidifterico nell organismo infantile (Lo sperimentale 1895 XLIX, Sezione clinica fasc. 2.).

Mya. Sugli inconvenienti della sieroterapia anti-difterica. Lo sperimentale 1895. Nr. 6.

— Hypoglottisches Ödem nach Diphtherieseruminjectionen. Monatschr. f. Kinderh. II. p. 527 (1904).

Nachtergael A., Rapports entre les précipitines et les précipitables du sérum. La Cellule XXII 31./12. 1904, p. 125.

Neudörfer, Beiträge zur Bluttransfusion. Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. VI.

Oberwinter, Über die nach Injection von Diphtherieheilserum auftretenden Exantheme, insonderheit über die Scharlachähnlichen. Deutsche Med. Wochenschr. 1903. 17./9.

*Paltauf R., Bemerkungen zu dem Falle von plötzlichem Tode eines Kindes nach einer präventiven Injection von Behrings Heilserum. W. Klin. Wo. 1896, Nr. 16.

*Pawlowsky, Zur Frage der Immunität und Infection. Ztschft. f. Hyg. 1900. Bd. 33, p. 261.

*Perl, Allgemeine Pathologie, herausg. v. Neelson. 3. Aufl. Ferd. Enke. 1894.

*Philippson, Ricerche sperimentali sull' urticaria. (Giornale italiano delle malattie e della pelle. 1899, p. 675.)

Piorkowski, Zur Syphilisinfection eines Pferdes. Berl. Medic. Gesellschaft. 7./12. 1904.

*von Pirquet, Congrès international d'Hygiène. 1903.

*— Zur Theorie der Vaccination, Versammlung Deutscher Naturf. und Ärzte. Cassel 1903.

*— Körpergewichtsbestimmungen bei Nephritis. 76. Vers. Deutscher Naturf. und Ärzte. Breslau 1904.

*von Pirquet und Schick, Zur Theorie der Incubationszeit, Wr. Klin. Wo. 1903, Nr. 26, 45.

*— Zur Frage des Agressins, Wr. Klin. Wo. 1905. Nr. 17.

Pistor M., Erkrankung nach prophylaktischer Anwendung von Behrings Diphtherieheilserum. Deutsche Ärztezeitung 24. 1895.

Poix Gaston, Recherches critiques et expérimentales sur le sérum antidiphthéritique. Paris 1896.

*Ponfick, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion. Virchows Archiv, 1875. 62. Bd., p. 273.

Portier et Richet, De l'action anaphylactique de certains venins, Bull. de la Soc. di Biol. 1902. 170—172. Trav. du Labor. de Physiol. V 1902. 506—509.

*Pospischill Dionys, Moser's Scharlach-Streptokokkenserum. Wr. Klin. Wochenschr. 1903, Nr. 15.

— Über Rubeolae und Doppelexantheme. Jahrb. f. Kinderheilkunde 1904. Bd. 59.

*Preisich K. und Heim P., Über das Wesen der Tuberkulinreaction. Centralbl. f. Bact. 1902. Bd. 31, p. 712.

*Radziewski, Untersuchungen zur Theorie der bakteriellen Infection. Ztschrft. f. Hygiene 1901, p. 1.

von Ranke, Weitere Erfahrungen mit dem Diphtherieheilserum. Münch. Med. Wo. 1895.

*Rauschenbusch, Vergiftungserscheinungen infolge prophylaktischer Seruminjection von Behrings Antitoxin. Berl. Klin. Wo. 1897, Nr. 32, p. 694.

*Rembold. Zwei Fälle von Erkrankung nach Anwendung des Heilserums. D. Med. Wo. 1894. Nr. 51. p. 963.

*Richet. De l'anaphylaxie ou sensibilité croissante des organismes à des doses successives de poison. Archivio di fisiologia Januar 1904. p. 129.

*— De l'action de la congestine sur les lapins et de ses effets anaphylactiques. Soc. de biol. 21./1. 1905.

*— De l'anaphylaxie après injections de congestine chez le chien. Ebenda.

Rist, Sur la toxicité de corps de bacilles diphthériques Soc. de Biol. 1903, Nr. 25.

*Ritter von Rittershain. Erfahrungen über die in den letzten vier Jahren beobachteten Serumexantheme. Jb. f. Kinderhlk. Bd. 55. 1902, p. 542.

Roger, G. H. Accidents imputables à la sérothérapie. Gaz. hebdom. August 1896.

— Des applications du sérum sanguin au traitement des Maladies. Nancy 1896.

Roger et Josué, Influence des injections souscoutanées du serum normal et thérapeutique sur la moëlle osseuse. Comptes rendus de la soc. de biol. 1897 und La semaine médicale. 1897.

Rostoski, Verhandlungen der physiol. medic. Gesellschaft zu Würzburg. N. F. Bd. 35.

*Samuel, Artikel Incubation in Eulenburgs Realencyclopädie. 1. Auflage.

Sawand H. M., Plötzliche Synkope nach Antitoxininjection bei Diphtherie. The brit. medical Journal. 26./4. 1902.

*Scholz, Bericht über einen ähnlichen Effect von Heilseruminjectionen. D. Med. Wo. 1894, Nr. 46.

Schütz, Discussionsbemerkung zu Piorkowski's Vortrage. Berl. Medic. Gesellsch. 7./12. 1904.

Seibert A. Some noteworthy toxic effects of the antitoxin treatment in diphtheria. Medical Record 1895.

Seibert und Schwyzer, Die Ursache des plötzlichen Todes nach Antitoxininjectionen. Ref. Jb. f. Kdh. 1898.

Seitz, Verhandlungen des Congresses f. Innere Medizin in München, 1895.

Seiffert, Zur Anatomie und Pathogenese der Serumexantheme. Verhandlungen der Deutschen pathol. Gesellschaft. Ref. Mtsschr. f. Kdheilk. Bd. I, p. 513, 1903.

*Sévestre, Des accidents causés par le streptococque à la suite des injections de sérum de Roux. Bull. de la Soc. médic. des hopitaux. 19./7. 1895, daselbst 31./1. 1896, La médicine moderne 1896, Nr. 1.

Siegert, Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Diphtherieheilserums auf die gesunden und kranken Thiere. Virchows Archiv Bd. 146 II.

Skála J., Über Exantheme nach antidiphtheritischem Serum (haupts. scharlachähnliche). Časopis českých lék. 1903, p. 683, 703.

*Sobotka. Zur Kenntnis des Vaccineprocesses. Zeitschrift für Heilkunde. 1893.

Soerensen, Versuche mit Serumtherapie bei Diphtherie etc. Therap. Monatshefte. 1896.

Soltmann, Die Serumbehandlung der Diphtherie, Deutsche Med. Wochenschr. 1895. 4. p. 53.

Springorum, Bericht über 206 mit Behrings Heilserum behandelte Diphtherieerkrankungen. Münch. Med. Woch. 1895, Nr. 31.

*Spronck. Chauffage du sérum anti-diphthérique. Ann. de l'inst. Pasteur XII. sowie Verhandlungen des IX. Congresses f. Hygiene u. W. Madrid. 1900.

Stanley. On diphtheria antitoxin eruptions. Brit. Med. journ. I 386 (1902).

*Straßmann, Tod durch Heilserum. Berl. Kl. Wo. 23, 1896.

Straus L. et N. Gamaleia. Recherches experimentales sur la tuberculose. Arch. de médic. experimentales III, Juli 1899.

*von Szontagh, Ein Fall von eigenthümlicher Erkrankung nach Anwendung von Diphtherieheilserum. Arch. f. Kinderh. Bd. 28. 1900, p. 403.

*Tavel, Über die Wirkung des Antistreptokokkenserums. Wr. Klin. therapeutische Wochenschrift. 1902.

Thibierge, Angine diphthérique associée bénigne traitée par le serum, accidents toxiques. Sem. médicale 1895, p. 300.

Thomas A. M., Report of an experience with antitoxin etc. Med. Record 1895. 15./6.

Timmer, Die Serumtherapie bei Diphtherie im Kinderkrankenhause zu Amsterdam. D. Med. Wo. 1895, Nr. 37, p. 607.

Tirard N. and Willcocks F., Ten cases of Diphtheria treated with antitoxin. The Lancet 1895, 19./1.

*Török und Hari, Experimentelle Untersuchungen über Pathogenese der Urticaria. Arch. f. Dermatol. 1903, p. 21.

Tramitz E., Einige Arthropathien bei der Behandlung der Diphtherie mit Behrings Heilserum. Ref. Virch. Jahrb. 1896. II. p. 596.

*Treymann Otto, Ein Fall von acuter haemorrhagischer Nephritis nach Anwendung des Behring'schen Diphtheriheilserums. D. Med. Wo. 1894. Nr. 51, p. 952.

Tschistovitch, Étude sur les proprietés du sang des animaux injectés de sang ou de sérum d'une autre espèce animale. Arch. russes de Pathologie 1899.

*Uhlenhuth, Zur Kenntnis der giftigen Eigenschaften des Blutserums. Ztschft. f. Hyg. Bd. 26, 1897, p. 384.

— Eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Blutarten, insbesondere zum differentialdiagnostischen Nachweis des Menschenblutes. D. Med. Wo. 1901.

Unruh, Fiedler, Förster, Schmaltz, Günther, Bericht über die Behandlung der Diphtherie mit Behrings Heilserum in den Dresdner Krankenanstalten. Jahresbericht d. Gesellsch. f. Natur- und Heilkunde in Dresden 1894—1895.

Van Nes, Über 52 mit Heilserum behandelte Diphtheriekinder. D. Med. Wo. 1895, Nr. 23, p. 379.

Variot. Les accidents de la Sérumtherapie. Journal de clin. et ther. infantiles. 18. Juli 1895.

Vierordt. Erfahrungen über Diphtherie seit der Anwendung von Behrings Heilserum. D. Med. Wo. 1895, Nr. 11, p. 169.

Vlajeff. Sur la question de la sérothérapie. XII. internat. Congreß f. Int. Med. Moskau 1897.

Ware E. J., Report of a case of septic poisoning following the use of antitoxin. New-York med. Record. 30./3. 1895.

*Wassermann A., Über natürliche und künstliche Immunität. Ztschft. f. Hyg. Bd. 37. p. 173.

*— Wesen der Infection. in Kolle und Wassermann. Handbuch der pathogen. Mikroorganismen. 1903.

Wassermann A. und Schütze. Über eine neue forensische Methode zur Unterscheidung von Menschen- und Thierblut. Berl. klin. Woch. 1901.

*Wassermann A. und Citron. Die locale Immunität der Gewebe und ihre praktische Wichtigkeit. D. Med. Wo. 1905, Nr. 15, p. 573.

*Wassermann M., Pneumokokkenschutzstoffe. D. Med. Wo. 1899, p. 141.

*Widal et Rostaine, Pathogénie des accidents sériques. Soc. Méd. des Hôpitaux, séance du 26./5. 1905.

von Widerhofer, Über 100 mit Behrings Heilserum behandelte Fälle von Diphtherie. Deutsche Med. Wochenschrift 1895, Nr. 2, p. 17.

Wlajew G. M., Experimente an Thieren mit einfachen und antidiphth. Pferdeblutserum. Wratsch, p. 441, 1895.

*Wolff A., Über Grundgesetze der Immunität. Zentralbl. für Bakteriologie 1904, Bd. 37, S. 390, 566 und 684.

Wolff-Lewin, Über einen Fall von Serum-Recidiv nach Serumbehandlung. D. Med. Wo. 1894, Nr. 52, p. 980.

Zielenziger, Einige Fälle von Exanthemen nach Behandlung mit Diphtherieheilserum. Deutsche Med. Wo. 1895, p. 575.

May 30/29.

Hackert.

RM
275
P57
1905
BMED
c.1

Pirquet von Cesenatico,
Clemens Peter Freiherr
Die Serumkrankheit

PLEASE DO NOT REMOVE
CARDS OR SLIPS FROM THIS POCKET

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY